T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBULKANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIKUYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA FİBROZİSİ GÖSTERMEDE NON-İNVAZİV (APRI, KING SKOR, GUCİ, FIB4, AAR, AP) BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mahmut Çınar

Tıpta Uzmanlık Tezi

İstanbul /2020

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBULKANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIKUYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA FİBROZİSİ GÖSTERMEDE NON-İNVAZİV (APRI, KING SKOR, GUCİ, FIB4, AAR, AP) BELİRTEÇLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mahmut Çınar

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Abdulbaki Kumbasar

Tıpta Uzmanlık Tezi

İstanbul / 2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**

TEŞEKKÜR ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Hepatit B Enfeksiyonu 3

2.1.1. Epidemiyoloji, İnsidans ve Prevalans 3

2.1.2. Bulaş Yolları 4

2.1.3. Viroloji 5

2.1.4. Tanı ve seroloji 5

2.1.5. Patogenez 7

2.1.6. Karaciğer Fibrozisinin Belirlenmesi 8

2.1.7. Karaciğer Biyopsisi 8

2.1.8. Histopatolojik değerlendirme: 9

2.2. Non-İnvaziv Yöntemler 11

2.2.1. Görüntüleme yöntemleri: 12

2.2.2. Biyokimyasal yöntemler 13

3. GEREÇ VE YÖNTEM **18**

3.1. Etik Kurul 18

3.2. Çalışma Populasyonu 18

3.3. Karaciğer Biyopsisi ve Skorlama 19

3.4. Laboratuar Teknikleri 19
3.5. İstatistiksel Analiz 20
4. BULGULAR 21
4.1. Çalışma grubunun temel özellikleri 21
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇ 46
7. KAYNAKLAR 48

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık hayatım boyunca ve tezimin hazırlanışında bana yol gösteren tecrübesini,bilgisini ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof.Dr. Abdülbaki Kumbasar'a en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisini büyük bir özveriyle benimle paylaşan sayın hocam Doç.Dr.Ömür Tabak'a,

İhtiyaç duyduğum her zaman yardım ve desteğini esirmeyen,sevgi ve samimiyetini hissettiğim hocam Dr.Musa Salmanoğlu'na,

Asistanlık eğitimim içerisinde birlikte çalışma imkânı bulduğum,çalışmaktan mutluluk duyduğum uzmanlarımızdan Dr.Mehmet Bayram ve Dr. İskender Ekinci başta olmak üzere diğer uzman hekimlerimize de teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlığıma başladığım ilk günden bu yana birlikte yorucu, yoğun ve bir o kadar da keyifli zamanları paylaştığım asistan hekim arkadaşlarıma sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Beni her daim destekleyen ve bugünlere getiren sevgili anne ve babama,

Hayatımı paylaştığım ve bütün bu süreç içerinde sevgisini, manevi desteğini esirgemeden sabırla yanımda olan eşime ve hayatımın yegâne anlamı olan kızlarıma sonsuz sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Mahmut Çınar

KISALTMALAR

AAR : AST/ALT Oranı

AFP : Alfa fetoprotein

ALP : Alkalen fosfataz

ALT : Alanin aminotransferaz

Anti HBc : Hepatit B kor antijenine karşı gelişen antikor

Anti Hbe : Hepatit B zarf antijenine karşı gelişen antikor

Anti HBs : Hepatit B yüzey antijenine karşı gelişen antikor

API :Yaş Trombosit Endeksi (Age Platelet Index)

APRI :AST /Trombosit Oranı İndeksi (AST / Platelet Ratio Index)

ARFI :Akustik Radyasyon Kuvveti Darbesi (Acoustic Radiation Force Impulse)

AST : Aspartat aminotransferaz

AUROC :ROC eğrisinin altında kalan alan (Area under ROC curve)

ccc DNA :Kovalent olarak kapalı daieresel DNA (covalently-closed circular DNA)

CDS :Siroz ayırımcı skoru (Cirrhosis Discriminant Score)

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

GN : Gerçek Negatif

GP : Gerçek Pozitif

GGT : Gama glutamil transferaz

GUCI :Göteborg Üniversitesi Siroz Endeksi (Göteborg University Cirrhosis Index)

HAİ : Histolojik Aktivite İndeksi

HB : Hemoglobin

HBV : Hepatit B virüsü

HCC : Hepatoselüler karsinom

HDV : Hepatit D Virüsü

HIV :İnsan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus)

HSH : Hepatik stellat hücre

HTC **:** Hematokrit

INR **:**Uluslararası Normalleştirilmiş Değer (International Normalized Ratio)

MCV **:**Ortalama Korpüsküler HacimMean Corpuscular Volume

MMP **:** Matrix Metalloproteinase

MPV **:**Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume)

NAFLD **:** Alkolik olmayan karaciğer hastalığı

NASH **:** Alkolik olmayan steatohepatit

NK **:** Natural Killer-Doğal Öldürücü

NPD **:** Negatif Prediktif Değer

OR **:**Olasılık Oranı (Odds Ratio)

PDGF **:**Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet- Derived Growth Factor)

PDW **:**Trombosit Dağılım Genişliği (Platelet Distribution Width)

PKB **:** Perkütan karaciğer biyopsisi

PLT **:**Trombosit sayısı

PPD **:** Pozitif Prediktif Değer

PTZ **:** Protrombin zamanı

RDW **:**Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Blood Cell Distribution Width)

RNA **:** Ribo Nükleik Asit

ROC **:**Alıcı İşletim Karekteristiği (Receiver Operating Characteristic)

Tbil **:** Total bilirubin

TGF **:**Dönüştürücü Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)

TIMP **:**Matriks Metaloproteinazı Doku İnhibitörü (Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinase)

USG **:** Ultrasonografi

YN **:** Yalancı negatif

YP **:** Yalancı pozitif

2D SWE **:** İki boyutlu kayma dalga elastografisi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Modifiye knodell (Ishak) skorlama sistemi..... 10

Tablo 2. Modifiye knodell (Ishak) skorlama sistemi (HAI) (43)..... 11

Tablo 3. Hesaplanan modellerde kullanılan parametreler ve formülleri..... 17

Tablo 4. Tanımlayıcı özelliklerin betimsel istatistikleri..... 21

Tablo 5. Hastaların biyokimyasal özelliklerine ilişkin betimsel istatistikler..... 22

Tablo 6. Fibrozis evresine (<3 ve ≥3) göre oluşturulan gruplarda biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması..... 23

Tablo 7. Non-invaziv indekslere ilişkin betimsel istatistikler..... 24

Tablo 8. Anlamlı Fibrozis (≥3) evresine göre oluşturulan gruplarda yaş ve cinsiyet..... 24

Tablo 9. Fibrozis evresine (<3 ve ≥3) göre oluşturulan gruplarda indekslerin karşılaştırılması 25

Tablo 10. Ilımlı Fibrozis (≥2) evresine göre oluşturulan gruplarda yaş ve cinsiyet kıyaslaması..... 25

Tablo 11. Fibrozis evresine (<2 ve ≥2) göre oluşturulan gruplarda indekslerin karşılaştırılması..... 26

Tablo 12. HBeAg pozitif ve negatif bireylerin <F3 ve ≥F3 gruplarına göre değerlendirilmesi 26

Tablo 13. Noninvaziv belirteçler ile karaciğer fibrozis evresi arasındaki korelasyon 27

Tablo 14. Non-invaziv belirteçler ile karaciğer Histolojik Aktivite İndeksi arasındaki korelasyon..... 28

Tablo 15. HAİ değerine göre oluşturulan gruplarda yaş ve cinsiyet kıyaslaması..... 28

Tablo 16. HAİ derecesine (<6 ve ≥6) göre oluşturulan gruplarda indekslerin karşılaştırılması 29

Tablo 17. Fibrozis evresi ≥F2 (ılımlı fibrozis) öngörülmesi için noninvaziv fibrozis 30

Tablo 18. Fibrozis evresi ≥F2 (ılımlı fibrozis) öngörülmesi için noninvazivfibrozis belirteçlerinin atama tablosu ve öngörü değerleri..... 30

Tablo 19. Fibrozis evresi ≥F3 (anlamlıfibrozis) öngörülmesi için non-invaziv fibrozis belirteçlere ilişkin ROC analizi sonuçları. 32

Tablo 20. Fibrozis evresi ≥F3 (anlamlı fibrozis) öngörülmesi için noninvazivfibrozis 33

Tablo 21. Fibrozis evresi ≥F4 (ileri fibrozis) öngörülmesi için non-invaziv fibrozis belirteçlere ilişkin ROC analizi sonuçları 35

Tablo 22. Fibrozis evresi ≥F4 (ileri fibrozis) öngörülmesi için non-invaziv fibrozis belirteçlerinin atama tablosu ve öngörü değerleri 36

Tablo 23. HAI ≥6 öngörülmesi için non-invaziv fibrozis belirteçlere ilişkin ROC analizi sonuçları 38

Tablo 24. HAI ≥6 öngörülmesi için noninvazivfibrozis belirteçlerinin atama tablosu ve öngörü değerleri. 39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. KHB hastalarında ≥F2 (ılımlı fibrozis) saptanmasında noninvazif belirteçlerinin ROC eğrileri 31

Şekil 2..KHB hastalarında ≥F3 (anlamlı fibrozis) saptanmasında noninvazif belirteçlerinin ROC eğrileri 34

Şekil 3. KHB hastalarında ≥F4 (ileri fibrozis) saptanmasında non-invazif belirteçlerinin ROC eğrileri 37

Şekil 4. KHB hastalarında HAI≥6 saptanmasında non-invazif belirteçlerinin ROC eğrileri 40

ÖZET

Amaç: Dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olan hepatit B'nin tedavi planında Karaciğer biyopsisi fibrozisi değerlendirmede altın standarttır. Biyopsi işleminin invaziv ve pahalı olması, işlem sırasında ciddi komplikasyonların gelişebilmesi tüm karaciğer dokusunu temsil edememesi gibi dezavantajları bulunmaktadır.Bu yüzden biyopsininyerini alabilecek invaziv olmayan, objektif değerlendirilen, tekrarlanabilen yöntemler araştırılmaktadır.Bu çalışmada KHB hastalarında hepatik fibrozis düzeyinin ve nekroinflamasyonun öngörülmesinde literatürde denenmiş 6 non-invaziv indeksin hepatik fibrozis ve nekroinflamasyonu öngördürme değeri ve birbirleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kronik Hepatit B tanılı, Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin dahiliye ve gastroenteroloji polikliniklerine başvuran, karaciğer biyopsisi yapılmış olan, 18 yaş ve üzeri 201 hasta çalışmaya alındı.Koenfeksiyonu ve komorbiditesi olan hastalar çalışmaya alınmadı.Karaciğer biyopsisiyle eş zamanlı alınan kan değerleri incelendi.Demografik veriler ve laboratuvar değişkenleri retrospektif olarak hasta dosyalarından tarandı.Karaciğer fibrozisini değerlendirmek için altın standart olarak Ishak skorlama sistemine göre değerlendirilmiş karaciğer biyopsisi kullanıldı. İstatiksel analiz SPSS 25.0 programı ile yapıldı. APRI, FIB-4, AAR, API, King's skoruve GUCI skorunun<F2 ve ≥F2, <F3 ve ≥F3, <F4 ve ≥F4 ve Histolojik aktivite indeks (HAİ)≥6 grupları arasında tanısal duyarlılıkları karşılaştırıldı ve sensitivite, spesifite ve cut-off değerleri ve birbirlerine olan üstünlükleri belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 85'i (%42,3) kadın, yaş ortalamaları 42.6/yıl idi.Fibrozis evrelerine göre hasta sayıları F0, 36 (%17,9); F1, 82 (%40,8); F2, 58 (%28,9);

F3, 16 (%8); F4, 6 (%3); F5, 2 (%1); F6, 1 (%0,5) şeklindeydi.Hastaların %58,7'sinin fibrozis düzeyi F2'den, %87,6'sının da F3'den azdı. Hastaların 130'unda HAİ≥6 olarak ve 71 hastada ise HAİ≤6 olarak görüldü. Yapmış olduğumuz çalışmada Noninvaziv belirteçlerin fibrozis evresine göre tanısal duyarlılığı araştırıldığında ≥F2 grubunda en iyi tanı testinin King's skoru olduğu görülmüştür.

Anlamlı fibrozis (≥F3) grubunda en iyi tanı testinin GUCİ olduğu görüldü.Histolojik Aktivite İndeksi açısından incelendiğinde HAI≥6 tahmini için GUCİ'nin en yüksek öngörü gücüne sahip olduğu görüldü.

Sonuç: Değerlendirdiğimiz invazif olmayan testlerin çoğu belirgin doğrulukla anlamlı fibrozisi öngörebilmektedir ve invazif olmayan testlerin yardımıyla gereksiz biyopsilerin oranı azaltılabilir.Kaynak kısıtlı bölgelerde kullanılabilir. Ancak unutulmamalıdır ki; HBV hastalarının noninvaziv testlerle değerlendirilmesi için büyük ilerlemeler olsa da günümüzde karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilecek mükemmel bir test henüz bulunamamış ve karaciğer biyopsisi altın standart test olma özelliğini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Biyopsisi, Karaciğer Fibrozisi, Kronik Hepatit B, Non-invaziv testler

ABSTRACT

Introductıon: Liver biopsy is the gold standard in the evaluation of fibrosis in the treatment plan of hepatitis B, which is an important public health problem in the world and in our country.The biopsy procedure has disadvantages such as being invasive and expensive, serious complications may develop during the procedure and biopsy is not being able to represent all liver tissue.Therefore, non-invasive, objectively evaluated and repeatable methods that can replace biopsy are being investigated.

In this study, it was aimed to comparethe hepatic fibrosis and necroinflammation predictive values of 6 non-invasive indicestested in the literature in predicting the level of hepatic fibrosis and necroinflammation in patients with CHB.

Materıals and Methods:201 patients aged 18 and over, who were diagnosed with chronic hepatitis B and applied to the internalmedicine and gastroenterology outpatient clinics of the Faculty of Health Sciences Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital between January 2014 and December 2019, were included in the study.Patients with coinfection and comorbidity were excluded from the study. Blood values taken simultaneously with liver biopsy were examined. Demographic data and laboratory variables were scanned retrospectively from patient files. To evaluate liver fibrosis, a liver biopsy evaluated according to the Ishak scoring system was used as the gold standard.Statistical analysis was done with SPSS 25.0 program.The diagnostic sensitivity of APRI, FIB-4, AAR, API, King's score and GUCI score between <F2 and ≥F2, <F3 and ≥F3, <F4 and ≥F4 and Histological activity index (HAI) ≥6 groups were compared and sensitivity, specificity and cut-off values and their superiority to each other were determined.

Results: Of the patients included in the study, 85 (42.3%) were women, and the mean age was 42.6 / year.The number of patients according to the stages of fibrosis F0, 36 (17.9%); F1, 82 (40.8%); F2, 58 (28.9%); F3, 16 (8%);F4, 6 (3%); F5, 2 (1%); F6 was 1 (0.5%).58.7% of patients, fibrosis level was less than F2 and 87.6% was less than F3. In 130 of patients HAİ≥6 and in 71 patients, it was seen as HAİ≤6.When the diagnostic sensitivity of non-invasive markers according to the

stage of fibrosis was investigated in our study, it was seen that the best diagnostic test in the≥F2 group was the King's score.In the significant fibrosis (≥F3) group, the best diagnostic test was found to be GUCI.When analyzed in terms of Histological Activity Index, it was seen that GUCI had the highes tpredictive power for HAI≥6 estimation.

Conclusion: Most of the non-invasive tests we evaluated can predict significant fibrosis with apparent accuracy, and with the help of non-invasive tests, the rate of unnecessary biopsies can be reduced.It can be used in resource-restricted areas.However, it should not be forgotten that;Although there has been great progress in the evaluation of HBV patients with non-invasive tests, an excellent test that can be used instead of a liver biopsy has not yet been found, and liver biopsy remains the gold standard test.

Key Words: Chronic Hepatitis B, Liver Biopsy, Liver Fibrosis, Non-invasive tests

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, görülme sıklığı, bulaştırıcılığı, kronikleşmesi, siroz ve hepatoselüler karsinom gelişmesine neden olabilmesi nedeniyle küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünya sağlık örgütünün 2015 yılı verilerine göre dünyada 257 milyon kişi HBV ile enfektedir ve bu kişilerin yaklaşık 65 milyonunu doğurganlık çağındaki kadınlar oluşturmaktadır (1). Dünya çapında yaklaşık 2 milyar insanın HBV enfeksiyonu geçirdiğini gösteren serolojik bulguların olduğu düşünülmektedir (2).2015 yılı DSÖ verilerine göre global HBV prevalansı %3,5 olarak görülmüştür.

Prevalans Afrika'da (%6,1) ve Batı Pasifik Bölgesi'nde (%6,2) en yüksek orandagörülürken, Amerika bölgesinde(%0,7) en düşük olarak görülmüştür (3).Ülkemiz HBVaçısından orta endemisite bölgesinde yer almakta olup 2009'da yapılan bir çalışmaya göreülkemizde erişkin yaş grubunda HBsAg pozitifliği %4 olarak görülmüştür (4).

Kronik Hepatit B'nin tanısında,evrelendirilmesinde,tedavi kararının verilmesi ve takibinde biyokimyasal, serolojik ve moleküler testler ile histopatolojik inceleme ve görüntüleme yöntemleri kullanılır.KHB tanısı almış bireylerde karaciğer fibrozis ve histolojik aktivite derecesini belirlemek tedavi yaklaşımı için temel basamaktır.Karaciğer biyopsisi karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognozunun tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesinde günümüzde altın standart testtir (5).Ancak bu yöntemin invazif oluşu, hastane yatışı gerektirmesi,işlem sonrası komplikasyon riskinin bulunması,sık tekrarlanamaması gibi sorunlar söz konusudur. Ayrıca karaciğer biyopsisi tüm karaciğerin sadece 1/50 000'ini örneklediğinden tüm karaciğeri temsil edememekte, % 20-30'a varan örneklem hataları yapılabilmektedir(6).

Bu nedenlerden dolayı son yıllarda karaciğer biyopsisinin yerine geçebilecek, karaciğer fibrozisini gösteren, evreleme yapabilen non-invaziv, kolay, ucuz, tekrarlanabilir yöntemler araştırılmıştır. Bazı görüntüleme teknikleri ve çeşitli serum biyokimyasal testlerine dayalı yöntemler geliştirilmiştir. Bu görüntüleme yöntemlerinin pahalı oluşu, değerlendirmenin yine deneyime bağlı olarak subjektif olması önemli kısıtlılıklarıdır.İnvaziv olmayan serum belirteçlerinden bir kısmı rutin pratikte sıkça tekrarlanan testler iken, bazıları ise ek çalışma kitleri gerektiren,

pahalı, sık kullanılamayan, geniş hasta popülasyonlarında çalışılamayan kan biyokimyasal testlerini içermektedir(7).Son yıllarda daha geniş hasta popülasyonlarında çalışılabilecek, ucuz,tekrarlanabilir,invazif olmayan biyokimyasal belirteçler üzerinde yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır. Mart 2015'te DSÖ yönergelerinde kaynak kısıtlı bölgelerde APRI ve FIB-4 gibi sadece iki veya üç laboratuvar testini içeren non-invaziv yöntemleri anlamlı fibrozis düzeyini tespit etmek için önermiştir (8).

Bu tez çalışmamızda; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahiliye servisi ve gastroenteroloji polikliniğinde takipli, karaciğer biyopsileri yapılmış olan 201KHB hastayı inceledik.Non-invaziv serum belirteçlerinden yaygın ve çok kullanılan APRI,FIB-4,AP,AAR,GUCİ, KİNG'S SKOR indekslerinin karaciğer biyopsisinde modifiye Ishak skorlamasına göre raporlanan fibrozis skoru ile kıyaslanması, testlerin sensitivite, spesifite ve cut-off değerlerinin belirlenmesi ve non-invaziv testlerin fibrozis tahmininde kullanılabilir olup olmadıklarının değerlendirilmesi,birbirlerine olan üstünlüklerinin karşılastırılmasını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Enfeksiyonu

2.1.1. Epidemiyoloji, İnsidans ve Prevalans

HBV enfeksiyonu tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dünya nüfusununüçte birinin HBV ile karşılaştığı ve farklı zamanlarda yapılan farklı araştırmalarsonucunda yaklaşık257 ila 400 milyon kişinin HbsAg taşıyıcısı olduğu tahminedilmektedir (1,9). Her yıl yaklaşık 780-885 bin kişinin HBV enfeksiyonuna bağlıkomplikasyonlardan hayatını kaybettiği tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada HBV'yebağlı gelişen hepatosellüler karsinomun mortalitenin %50'sinden sorumlu olduğubulunmuştur (1,10,11).

HBsAg'ın genel prevalansının yüzde 3.6 olduğu bildirilmektedir; ancak, coğrafibölgeye göre değişiklik gösterir. Kronik HBV prevalansı, düşük prevalanslı bölgelerde(örn. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa) yüzde <2'den düşük,ortaprevalanslı alanlarda (örn. Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya, Orta Doğu ve GüneyAmerika'nın bazı bölümleri) yüzde 2-7 arası, yüksek yaygınlık alanlarında (örn. BatıAfrika, Güney Sudan) yüzde 8 ve üzerinde görülmektedir (12,13,14).

Ülkemizde 1999-2009 yılları arasında yapılmış olan çalışmaların yaş ve bölgeözelinde değerlendirildiği bir sistematik derlemede HBsAg pozitifliğinin %4.6 olduğuyaklaşık 3.3 milyon kişinin kronik HBV ile enfekte olduğubildirilmektedir. Yaşgruplarına bakıldığında en düşük prevalansın 0-14 yaş grubunda (%2.8), en yüksekprevalansın ise 25-34 yaş grubunda (%6,3) olduğu saptanmıştır (15).Başka bir çalışmadaise ülkemizde HBsAg pozitifliği bölgesel açıdan değerlendirildiğinde, GüneydoğuAnadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde diğer bölgelere göre daha yüksek bulunmaktadır (16).

Enfeksiyonun kronikleşmesi edinme yaşına göre değişiklik gösterir.Yenidoğanve 1 yıl içerisinde geçirilen enfeksiyon %90'nın üzerinde kronikleşmekte, 1-5 yaş arasında%30 civarında ve erişkin yaşta ise %5'lerin altında bir kronikleşme gözlenmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonu olanların %4-6'sında HSK, %30'unda siroz ve %23'ünde 5 yıliçerisinde dekompanse siroz gelişir (17).

2.1.2. Bulaş Yolları

HBV dört ana yolla bulaşmaktadır; enfekte kan veya vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yenidoğana bulaşma (perinatal-vertikal) ve enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal)(18).

1- Parenteral bulaş: HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından biridir.Enfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal ya da kütanöz temas ile olmaktadır.Damar içi ilaç kullanımı,hemodiyaliz,kontamine iğne yaralanmaları, dövme yaptırma gibi yollar bu tip bulaşın örnekleri olarak gösterilebilir(19).Kan donörlerinde HBsAg açısından tarama yapılması bu yolla bulaşın azalmasına sebep olmuştur.

2- Cinsel temas: Semen ve vajinal sekresyonlarda bulunan HBV mukozal bölgelerden girerek enfeksiyona sebep olmaktadır.Travmatik ilişkilerde ve başka bir cinsel hastalığın bulunması durumunda bulaşma riskinde artış olduğu görülmüş ve raporlanmıştır(20).

3- Enfekte anneden yenidoğana bulaş: Postnatal, perinatal ve transplasental HBV bulaşı olabilir. Maternal akut Hepatit B enfeksiyonunda fetusa geçiş riski ilk trimesterde %2-10, ikinci trimesterde %7-25, üçüncü trimesterde ise %60-80 seviyesindedir. Vertikal geçişin en sık enfekte kan ve vücut sıvıları ile doğum esnasında olduğu görülmüştür.HBV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde en önemli bulaş şeklinin vertikal geçiş sebebi ile olduğu bilinmektedir (20).

4- Horizontal bulaş: Aynı ev içinde yakın teması olan kişilerde görülen bulaş yoludur. HBV çevredeki yüzeylerde en az 7 gün gibi uzun süre canlı kalabilmektedir. HBV ile enfekte kişi cinsel temas olmadan da diğer aile bireylerine HBV enfeksiyonunu bulaştırabilir.Bu şekilde yakın temasa bağlı olarak indirekt bulaş olasılığı bulunmaktadır(21).

Ülkemizde HBV enfeksiyonunun bulaşında özellikle horizontal yolun önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir.Bu nedenle hastalıktan korunma yollarıyla ilgili eğitim çalışmalarında **horizontal** bulaşın önemi vurgulanmalı ve risk gruplarında koruyucu önlemlere uyulması gerektiği anlatılmalı ve uygulanmalıdır (22).

2.1.3. Viroloji

HBV; Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirüs genusunda yer alan küçük, 42 nm çapında, yuvarlak, zarflı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren bir DNA virüsüdür.HBV 'nin sadece şempanzeleri ve insanları enfekte ettiği görülmüştür(23).Viral genom küresel şekilde, ortada çekirdek (cor), etrafında zarf (yüzey antijeni) olan komplet virüsten (Dane partikülü) oluşur.Hepatotrop bir virüs olan HBV bir DNA virüsü olmasına rağmen reverse transkriptaz enzimini kodlamakta replikasyonunu Ribo Nükleik Asit (RNA) aracılığıylayapmaktadır (24). Replikasyonunda, viral genomik DNA ve polimeraz hepatosit çekirdeğine taşındıktan sonra çift sarmallı halkasal DNA (covalently-closed circular DNA, cccDNA)'ya dönüşmektedir. Bu durum HBV'nin hepatositlerdeki persistansından ve antiviral tedavi sonrası izlenen reaktivasyonlarından sorumludur (25).

HBV'nin genotipleri, son tanımlanan genotiplerle birlikte 10'a (A'dan J'ye) ulaşmıştır.Genotip A, Sahraaltı Afrika, Kuzey Avrupa ve Batı Avrupa; genotip B, Tayvan ve Vietnam; genotip C, Çin, Japonya ve Kore; genotip D, Hindistan, Avrupa, Afrika ve Akdeniz ülkeleri; genotip E, Batı Afrika; genotip F, Orta ve Güney Amerika; genotip G, Fransa, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD); genotip H, Orta Amerika; genotip I, Vietnam ve Laos; genotip J, Japonya'da saptanmaktadır (26). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ön planda D genotipi ile karşılaşılmıştır (27).

2.1.4. Tanı ve seroloji

HBV enfeksiyonunun serolojik belirteçleri hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antijenine karşı gelişen antikor (Anti-HBs), hepatit B e antijeni (HBeAg), hepatit B e antikoru (Anti-HBe), hepatit B çekirdek antikorları Anti-HBc IgM ve IgG dir. Serum HBsAg enfeksiyonun primer belirtecidir. Genellikle enzim immunoassay (ELISA) yöntemi kullanılarak saptanır. HBV tanısı pozitif HBsAg temelinde konulduktan sonra, tanıyı destekleme amaçlı alanin aminotransferaz (ALT), HBV DNA düzeyi, anti-HBc IgG, HBeAg durumu ve karaciğer fibrozu değerlendirilmelidir (28).HBcAg enfekte hepatositlerde eksprese olan intraselüler bir antijendir; bu yüzden serumda gösterilemez. Kor antikorları ise serumda saptanabilir,gösterilebilir, anti-HBc IgM, akut hepatit B tanısında önemli

bir göstergedir. Anti-HBs, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığı gösterir. HBeAg prekor proteini tarafından kodlanıp eksprese edilir ve genellikle replikasyonu ve enfektiviteyi gösterir(29).

HBV infeksiyonunun doğal seyri oldukça değişkendir.AkutHepatit B geçiren hastaların bir kısmında tam iyileşme görülürken, bir grup hastada ise hastalık kronikleşmekte ve farklı klinik dönemler halinde seyredebilmektedir.

Akut HBV enfeksiyonu kliniği ve seyri ise subklinik seyirden, ikterik yada fulminan hepatite kadar değişen tablolarla seyredebilmektedir.Hastalığın seyri hastanıncinsiyetine, yaşına, immun durumuna ve viral faktörlere (mutasyon, genotip, replikasyondüzeyi) bağlı olarak değişir.Serumda HbsAg pozitifliği en az altı ay boyunca devamederse kronik hepatit B olarak adlandırılır.Akuttan kronik forma dönüş kişinin yaşına veenfeksiyonun bulaşma şekline göre değişmektedir; erişkin yaşta %5, yenidoğandaperinatal temasa bağlı olarak %90, 1-5 yaş grubunda %20-50 civarındadır (30).

Kronikleşen olguların yılda yaklaşık %2-10'unda siroz, siroz gelişen olguların %4'ündehepatik dekompanzasyon, %5-10'unda transplantasyon ihtiyacı ve %2'sindehepatosellüler kanser (HSK) gelişebilmektedir (31).Kronik hepatit B enfeksiyonu 2017 yılı HBV EASL rehberinde birbirini izleyen 5 farklı dönem içerisinde sınıflandırılmıştır;

Faz 1: HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu (immüntoleran dönem); HBeAg pozitif,yüksek HBV DNA seviyesi ve normal ALT seviyesi ile karakterizedir, karaciğerdenekroinflamasyon ve fibrozis minimal veya yoktur.

Faz 2: İmmun aktif HBeAg pozitif kronik Hepatit B; HBeAg pozitif, yüksek HBV DNA ve dalgalı ALT seviyesi ile karakterizedir. Bu fazda karaciğerde orta/ciddi seviyede inflamasyon ve fibrozisin mevcut olması beklenir.

Faz 3: HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonu; Anti HBe pozitifliği, <2000 IU / mL HBV DNA ve normal ALT seviyeleri mevcut olan, eski terminolojide inaktif taşıyıcıolarak isimlendirilen hasta grubudur.Bazı hastalarda HBV DNA miktarı 2000 IU/mL denfazladır ve genellikle 20000 IU/mL'den küçüktür. ALT seviyeleri normal olup minimal fibrozis görülebilir.

Faz 4: İmmun aktif HBeAg negatif kronik hepatit B; HBeAg negatif, Anti HBe pozitif, dalgalı seyreden orta/yüksek HBV DNA, sürekli/aralıklı yüksek

seyreden ALT seviyesiile karakterizedir. Karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis saptanır. Bu fazda spontan hastalık remisyon oranları düşüktür.

Faz 5: HBsAg negatif faz HBV enfeksiyonu; HBsAg negatifliği ve Anti HBC antikorunun pozitifliği ile karakterizedir. ALT normal seviyede, HBV DNA genelde saptanamayacak kadar düşüktür. Bu faz okült HBV infeksiyonu olarak bilinir.

Karaciğerde HBV DNA (cccDNA) saptanabilir. İmmünsüpresyon gelişmesi durumunda HBV reaktivasyon durumu görülebilir(32).

2.1.5. Patogenez

Karaciğer hücrelerini hepatositler ve parankim dışı hücreler oluşturur.Parankim dışıhücreler endotelyal hücreler, Kuppfer hücreleri, hepatik stellat hücrelerdir.Hepatik stellathücreler sinüzoidleri döşeyen endotel ile hepatositler arasında bulunan destek doku görevigören ekstraselüler matriksi sentezlerler.Hepatik stellat hücreleri perisinüsoidalmezenşimal hücrelerdir ve karaciğer hasarıyla aktive olup tip 1 kollajen içerenekstrasellüler matriks salınımıyla fibrozise neden olur.Karaciğer (KC) fibrozisi, kronikkaraciğer hasarını sınırlamak için, moleküler, hücresel, dokusal düzeyde birbiri iledinamik ve bütünleşmiş biçimde çalışan ilerleyici ekstraselüler matriks birikimi ile gidenbir süreçtir(33).

KC'de aşırı ekstraselüler matriks birikimi, hepatik fibrogenik ve fibrolitik aktivitelerin dengesizliğinden kaynaklanmaktadır. Ekstraselüler matrikste aynı zamanda niteliksel değişimler de meydana gelir; hepatik stellat hücrelerin aktivasyonu ile Disse aralığının subendotelyal kısmındaki ekstrasellüler matriksin kollajen IV, heparan sülfat proteoglikanı ve lamininden oluşan birleşimi, fibril oluşturan kollajenler olan kollajen I ve kollajen III'den oluşan birleşime doğru değişmeye başlar(34). Tip I Kollajen, fibrotik KC'de fibril oluşturan matriksin temel yapıtaşıdır.Normal KC'de tip I/III kollajen oranı 1 civarındayken, fibrotik KC'de bu oran 2'ye yükselir.Total kollajen oranı 3-10 kat artar. Önemli bir diğer değişiklik de fibrotik matriksin yıkılmasından sorumlu olan kollajenazların aktivitesindeki azalmadır. Kronik karaciğer hastalığı klinik manifestasyonları ve karaciğer disfonksiyonu fibrozisin ilerlemesinin sonucu olan parankimin yapısal değişimlerine eşlik eder. KKH'da tanısal seyir ve tedaviye cevap için en önemli gösterge fibrozisin ve yapısal değişimlerin derecesinin belirlenmesidir.

2.1.6. Karaciğer Fibrozisinin Belirlenmesi

Kronik karaciğer hasarı sonrası fibrozis gelişim mekanizmalarının anlaşılmasıyla kronik hepatitlerin siroz ve HCC'ye ilerleyişini öngörmek,değişik tedavilerin etkinliklerini karşılaştırmak, tedavi başlanması ve sonlandırılmasına karar vermek amacıyla fibrozisin düzeyini değerlendiren invaziv ve non-invaziv yöntemler geliştirilmiştir.

2.1.7. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi, karaciğer hastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognozunun tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesinde günümüzdeki altın standart testtir (5,35).Karaciğer biyopsisi perkutan, transjugular ve laparoskopik olmak üzere 3 yolla yapılmaktadır (36).Perkütan karaciğer biyopsi tekniği en çok kullanılan tekniktir. Perkutan karaciğer biyopsisi transtorasik ya da subkostal, körleme ya da görüntüleme eşliğinde yapılmaktadır. Bu yöntemde hasta sırtüstü yatar pozisyonda, sağ el başının altındayken mid-klavikülar hat 6-9 interkostal aralıktan (ortalama 8) lokal anestezi altında küçük bir insizyonla girilerek iğne aspirasyonu yapılır(37).Karaciğer biyopsisi kronik hepatit B de olduğu gibi diğer kronik viral hepatitlerde, alkolik olmayan steatohepatit(NASH), alkolik hepatit, siroz, amiloidoz, sarkoidoz, lenfoma, anormal karaciğer fonksiyon testlerinde etyoloji araştırmasında, nedeni bilinmeyen ateş gibi pek çok hastalığın tanısında ve tedavi kararında karaciğer biyopsisi endikedir (38).

Karaciğer biyopsisinin mutlak ve göreceli kontraendikasyonları bulunmaktadır.

Mutlak kontraendikasyonları; protrombin zamanı (PTZ)'nın normalden 4sn uzun olması, trombosit sayısının 60.000/mm³ altında olması, kanama eğilimi, uyumsuz hasta, hemanjiyom veya damar kökenli tümör varlığı, son 7-10 gün içinde non-steroid antienflamatuvar ilaç kullanımı (aspirin dahil), kan transfüzyonu imkanı olmayışı, karaciğer kist hidatiği,ekstrahepatik biliyer tıkanıklık, perküsyon veya ultrasonografi ile uygun biyopsi bölgesi saptanamaması (39).

Göreceli kontraendikasyonları; Morbid obezite, peritoneal assit mayi, hemofili, sağ plevral bölgede enfeksiyon varlığı, sağ diyafram altında enfeksiyon varlığı olarak kabul edilir (39).

Biyopsi işleminden sonra hastaların en az 3 saat hareketsiz kalmaları önerilir ve taburcu olana dek izlemde sık vital takibi ve taburculuk öncesi hemogram kontrolü yapılır.Buna rağmen bu invaziv işlem sonrası bir takım komplikasyonlar hatta mortalite görülebilir.Perkütan karaciğer biyopsisinin mortalite oranı % 0.009 olup, biyopsi sonrası da bazı minör (%13.6) ve majör komplikasyonlar (%1) gelişebilmektedir.Bu komplikasyonlar arasında; sıklıkla ağrı (%30), kanama, geçici hipotansiyon, safra kesesi perforasyonu, hemobilia, pnömotoraks, pnömoperitoneum, septik şok, subfrenik apse, intrahepatik arteriovenöz fistül, karsinoid kriz sayılabilir (40).Biyopsi ile alınan karaciğer örneği, erişkin karaciğerinin yaklaşık 1/50.000'ini oluşturduğu için karaciğerin her bölgesini aynı şekilde etkilemeyen,heterejen tutulum yapan hastalıklarda tek bir biyopsi örneği hastalığın özelliklerini doğru bir şekilde yansıtamayabilir.Son çalışmalarda optimum karaciğer biyopsi örneğinin, en az 20 mm uzunluğunda ve 11 tam portal alan ihtiva etmesi önerilmektedir (35).Aynı biyopsi örneği farklı patologlar tarafından, hatta aynı patolog tarafından farklı bir zamanda değerlendirildiğinde birbiriyle uyumsuz sonuçların elde edilmesi yöntemin subjektif olarak değerlendirme yapma olasılığını göstermektedir.

2.1.8. Histopatolojik değerlendirme:

Hepatit B ve tüm hepatitlerde patolojik olarak hepatositlerdeki hasarın şiddetinin genel geçer, ölçülebilir yöntemlerle değerlendirilmesi; hastalığın takibi, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, hasta grupları arasında karşılaştırma yapılabilmesi ve uluslararası çalışmalarda ortak bir dil oluşturulabilmesi için gerekli görülmüştür. Knodell ve arkadaşları 1981 yılında histolojik aktiviteyi belirleyen bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir(41).1991'de nekroinflamasyon ve fibrozisin ayrı ayrı değerlendirildiği Scheuer skorlama sistemi, 1994'te inflamatuar aktivite ve fibrozisin ayrı değerlendirildiği Metavir skorlaması, 1995'te ise modifiye Ishak skorlama sistemi gündeme gelmiştir. Skorlama sistemlerinin amacı, karaciğerdeki nekroinflamasyona ve fibrozise sayısal değerler vererek biyopsi sonucunu objektif, karşılaştırılabilir, tekrar değerlendirilebilir kılmaktır.Sınıflamada histolojik aktivite "Histolojik aktivite indeksi (HAİ) - "grade" (derece) olarak belirtilir ve her parametre için verilen skor toplanarak hesaplanır. Bu histolojik aktivite karaciğer biyopsi dokusundaki portal ve lobuler iltihabın varlığını, şiddetini, lobuler hasar yoğunluğunu ve snırlayıcı membran hasarının şiddetini gösterir. "Stage" (evre) ise

fibrozisin miktarını tanımlamaktadır.Değişik sınıflamalarda farklı evre ve dereceler için farklı sayısal değerler belirlenmiş olsa da değerlendirilen hasar bölgeleri birbirine benzerdir.Metavir skorlamasında fibrozis 4 evre, nekroinflamatuar aktivite 3 derece (minimal-orta-ciddi aktivite) üzerinden değerlendirilirken, yaygın kullandığımız ISHAK skorlamasında isefibrozis 6 evre üzerinden değerlendirilirken, histolojik aktivite 18 derece üzerinden yorumlanır (42).Kronik hepatit sürecinde karaciğerdeki inflamasyon ile fibrozisin şiddeti her zaman aynı miktarda olmayabileceği için aktivite indeksi iyi durumdayken kronisite-fibrozis indeksi kötüye gidebilir.Bu açıdan HAİ ve fibrozisin ayrı ve daha detaylı değerlendirildiği modifiye Knodell- ISHAK skorlama sistemigünümüzde öne çıkmaktadır.Günümüzde en sık kullanılan Modifiye Knodell (Ishak) skorlama sistemidir(43).Bu sisteme göre periportal köprüleşme nekrozu, intralobüler dejenerasyon ile fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozis değerlendirilmektedir.İlk üçünün değerlendirilmesinden elde edilen sayısal değerlerin toplamı histolojik aktivite indeksi (HAI) olarak belirlenmiştir ve karaciğerdeki inflamasyonun şiddetini göstermektedir. Maksimum puan 18'dir.Fibrozis düzeyleri ise 0,1,2,3,4,5 ve 6 olarak değerlendirilir. Fibrozisin ≥5 olması sirozu göstermektedir (44).

Tablo 1. Modifiye knodell (Ishak) skorlama sistemi

Fibrozis	**Skor**
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Çoğu portal alanda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme	4
Belirgin köprüleşme ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası ve kesin)	6

Tablo 2. Modifiye knodell (Ishak) skorlama sistemi (HAI) (43)

Modifiye HAI derecelendirmesi Nekroinflamatuvar skorlar	Skor
a.Periportal veya periseptal interface hepatit(piecemeal nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt veya septaların %50'sinden azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt veya septaların %50'sinin fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
b.Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanlarda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
c.Fokal (spotty) litik lezyon, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
d.Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı ve tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı ve tüm portal alanlarda)	2
Orta / belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

2.2. Non-İnvaziv Yöntemler

Karaciğerdeki hasarı ve fibrozisi göstermek için hastane yatışı gerektireninvazif,komplikasyonlarla seyredebilen,tekrarlanması klinisyen ve hasta için pratikolmayan,karaciğerin sadece 1/25000-1/50000'ini temsil eden,her hastaya uygulanamayan kontrendikasyonları olan ve değerlendiren patoloğun deneyimine göre subjektif yorumlanabilen perkütan karaciğer biyopsinin yerine son yıllarda

başta kronikviral hepatitlerde karaciğer biyopsisinin yerini alabilecek non-invaziv değerlendirmeyöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır.Klinisyen ve hastalar için ucuz, risk taşımayan,karaciğerin tamamı hakkında fikir veren, objektif değerlendirilebilen ve tekrarlanabilenyeni metotlar giderek daha çok kabul görmeye başlamıştır.Mart 2015'te non-invazifbiyokimyasal tetkikler kullanılan APRI ve FIB-4 DSÖ'nün yönergelerinde kaynak kısıtlıbölgelerde anlamlı fibrozis düzeyini tespit etmek için sadece iki veya üç laboratuvartestini içeren non-invaziv araçlar olarak önerilmiştir(45).Bu metotlar; radyolojikgörüntüleme yöntemleri, rutin laboratuvar tetkikleri- karaciğer fonksiyonunu gösterenbiyokimyasal tetkikler veya bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır.

2.2.1. Görüntüleme yöntemleri:

Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR), transientelastografi (Fibroscan), 2D Shear Wave Elastografi (2D SWE), acustic radiation forceimpulse (ARFI) ve magnetik rezonans elastografi (MRE) gibi görüntüleme yöntemlerikronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda hastalığı evrelemek için kullanılmaktadır (46).

Ultrasonografi: Abdominal ultrasonografi karaciğer dokusunun fibrozisle değişiminideğerlendirmek için sık kullanılan bir yöntem olmakla birlikte erken evre fibrozisigöstermede görüntüleme yöntemlerinin başarısı sınırlıdır. İleri evre siroz tanısında iseUSG'nin duyarlılığı %90'ın üzerine çıkmaktadır (47).

Bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR): Bu görüntüleme yöntemlerinindaha çok ileri düzey hastalığı ve portal hipertansiyonu göstermede duyarlılık veözgüllükleri yüksektir. Hafif ve orta düzeydeki fibrozisi göstermede duyarlı değillerdir.

2D SWE: İki boyutlu kayma dalga elastografisi (SWE)ultrason tabanlı tekniktir. 2DSWE ile çok sayıda fokal odak, yakın silindirik bir kayma dalga konisi oluşturularakkaraciğer dokusu art arda taranır ve dokuda oluşan sertlik ölçülür. 2D SWE, kronikkaraciğer hastalığı olan hastalarda erken karaciğer fibrozisini doğru şekilde teşhis eder (48).

FibroScan: Karaciğer sertliğini ölçmek için hızlı, non-invazif ve tekrarlanabilirbiryöntemdir.Cihaztarafından indüklenen elastik dalganın yayılma

hızının sonografikölçümüne dayanır.Daha hızlı dalga, daha sert ortam demektir.Hepatit tanısı olanhastalarda yapılan çalışmalar, dalga hızının karaciğer fibrozis derecesi ile ilişkiliolduğunu ve elastografinin hem erken fibrozis hem de ileri fibrozisin doğru bir şekildetespit edilebildiğini göstermiştir (49).Fibroscan biyokimyasal testlerle birlikte değerlendirildiğinde fibrozisi belirlemedeki etkinliği artmakta ve sonuçların güvenilirliği artmaktadır.

Acustic radiation force impulse (ARFI): Konvansiyonel USG ile transient elastografinin birlikte kullanılarak değerlendirme yaptığı görüntüleme tekniğidir.

FibroScan® ölçümünü olumsuz etkileyecek anatomik yapıların olmadığı bölgeler USGile tespit edilerek bu bölgelerin elastografik ölçümü yapılır. ARFI ile diğer non-invazivbiyokimyasal belirteçlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda ARFI'nin tanısal değerinin dahayüksek olduğu belirtilmiştir (50).

Magnetik rezonans elastografi (MRE): Karaciğer elastisitesinde ve sertliğinde meydanagelen artışı değerlendirir. Fibroscan'e göre daha geniş bir yüzey taraması sağladığı içintanısal doğruluğu yüksektir, fibrozisin daha erken tanısını sağlar ancak şişman hastalardakullanılamamaktadır (51).

2.2.2. Biyokimyasal yöntemler

Biyokimyasal serum fibrozis belirteçlerinin bazıları günlük rutin pratikte istenenBasittetkiklerden oluşurken(indirekt serum belirteçleri), bazıları rutinde laboratuvardaçalışılmayan, her sağlık tesisinde bulunmayan pahalı tetkiklerden(direk serumbelirteçleri)oluşur.Biyokimyasal yöntemlerin en büyük avantajı pratik bir şekilde tekrarve tekrar ölçülebilmesi ve karaciğerin durumu, fibrozisin gidişatı hakkında bize dinamikolarak bilgi vermesidir.Bu açıdan hepatik fibrozisi gösteren ideal serum belirteci; farklıfibrozis derecelerinin her birini yüksek sensivite ve spesifisiteyle göstermeli, hepatikinflamasyon- siroz evresi tanısında ve tedavi takibinde kullanılabilmeli, diğer etkenlerdenkolay etkilenip sonucu değiştirmeyen, kolay ulaşılabilir, rutinde pratik olarakuygulanabilir, tekrarlanabilir, yüksek güvenilirlikli, ucuz bir test olmalıdır.Bu şekildebulunan belirteçler tek tek kullanılabileceği gibi, birkaçının kombine olarak kullanılmasıdaha yararlı sonuçlar doğurabilecektir (52).

Direkt Serum Belirteçleri: Hepatik stellat hücreleri ekstraselüler matriksi sentezlerkenoluşan proteinler direkt serum belirteçlerini oluşturmaktadır.Fibrogenezis ve fibrolizisdöngüsüne bağlı olarak ekstraselüler matriks bileşenlerinin serum seviyelerinde artışgörülür. Bu metabolitler belirteç olarak ayrı ayrı kullanılabileceği gibi çok-bileşenli testler olarak da kullanılabilir. En çok çalışılmış direkt serum belirteçleri; prokollajen I ve III, tip-I ve IV kollajen, YKL-40 (mammalian chitinase-like proteins), MMP (matrixmetalloproteinase),laminin, hyaluronik asit, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ve 2 (Tissueinhibitors of matrix metalloproteinase),PDGF (Platelet- derived growth factor),TGF- α,TGF-β (Transforming growth factor)'dir (53).Direkt serum belirteçlerinin en büyükdezavantajı, çoğunun karaciğere spesifik olmaması ve vücuttaki pek çok diğer inflamatuvar süreçte de serum düzeylerinin yükselebilmesidir.Ayrıca renal fonksiyon bozukluğu gibi klirenslerini bozan durumlarda da güvenilirlikleri azalmaktadır (54).

İndirekt Serum Belirteçleri: İndirekt serum fibrozis belirteçlerini rutinde sık kullanılanlar ve rutinde pek kullanılmayan temini zor,pahalı testler olarak ikiye ayırabiliriz.Rutinde sık kullandığımız testlere örnek olarak; total bilirubin, ALP-Alkalen fosfataz, GGT- Gama glutamiltransferaz, ALT- Alanin aminotransferaz, AST-Aspartat aminotransferaz, albumin, globülin gibi biyokimyasal değerler, INR-"international normalized ratio", protrombin zamanı (PTZ) gibi koagulasyon testleri, PLT-Platelet/Trombosit sayısı, MPV-"Mean Platelet Volume", PDW-"Platelet Distribution Width" gibi hemogram testlerini gösterebiliriz.Rutinde sık kullanılamayan, zor temin edilen, pahalı testlere örnek olarak; haptoglobulin, alfa-2 makroglobulin, apolipoprotein A1 vb örnek gösterilebilir.Hepatik fibrozisi gösterdiği kabul edilen biyobelirteçlerin hemen tamamı esas olarak bu testlerin kombine edilerek hesaplandığı panel testlerdir (55).Bu biyokimyasal tetkik sonuçları çeşitli algoritmalar kullanılarak hesaplanır ve tahmini bir fibrozis değeri elde edilir. İlk panel testlerin çalışıldığı zamandan günümüze pek çok araştırmacı KHB ve KHC hastalarında non-invaziv olarak fibrozisi öngördürebilecek yeni kombinasyonlar-formülasyonlar geliştirmeye çalışmaktadır.

Aspartat transaminaz-platelet oranı indeksi (APRI)

Kronik hepatit B hastalarının takibinde rutin olarak kullanılan AST ve trombositsayısının kullanılarak hesaplanan basit, invazif olmayan fibrozisi öngörmede kullanılanbir oranlamadır.2003 yılında APRI ile ilgili ilk çalışma Wai CT ve arkadaşları tarafından 192 hepatit C tanılı hasta ile yapılmış.Çalışmada fibrozisi ve sirozu predikte etmek içinkullanılmış ve anlamlı fibrozisi predikte etmekte PPV %51, sirozu predikte etmekte PPV%81 olarak raporlanmıştır(56).2011 yılında Lin ZH ve arkadaşlarının yapmış oldukları birmeta analizde 1.0'den büyük bir APRI skorunun Hepatit C ilişkili sirozu öngörmede %76sensitiviteye ve %72 spesifiteye sahip olduğu, 0.7'den büyük APRI skorunun, Hepatit Cilişkili anlamlı hepatik fibrozisi öngörmek için %77 sensitiviteye ve %72 spesifiteye sahipolduğu görülmüştür(57).

FIB-4 indeks

Dört faktöre dayalı fibrozis indeksi(FIB-4) AST, ALT düzeyi, trombosit sayısı veolgunun yaşı kullanılarak hesaplanan bir formülasyondur.Bu formülasyonun temelmantığı şu şekilde açıklanabilir; 1- yaş ve hastalık süresi ilerledikçe fibrozis şiddetlenir.

2- AST'deki artış ALT'den daha fazladır çünkü ileri fibrozis ile ilişkili mitokondriyalhasar oluşmaktadır ve AST'nin klirensi daha geç olmaktadır; 3- İlerleyen fibrozis veportal hipertansiyon hepatositler tarafından trombopoetin üretimini azaltır, dalaktasekestrasyon oluşur ve trombositler tahrip olur, trombosit sayısı düşer (58). FIB-4 endeksiilk olarak Sterling RK ve ark tarafından 2006 yılında 868 hastanın dahil edildiği insanimmün yetmezlik virüsü (HIV) ve hepatit C virüsü (HCV) koenfeksiyonu sonucu oluşanhepatik fibrozisi değerlendirmek için uygulanmış.1.45 altı değerlerde, Ishak skorlamasınagöre anlamlı fibrozisi dışlamak için sensitivitenin %66.7, negatif prediktif değerin %89olduğu, anlamlı bir fıbrozun varlığını doğrulamak için 3.25'ten daha yüksek değerlerin,spesifitesinin %96.6 ve pozitif prediktif değerin %64.5 olduğu belirtilmiştir (59).BenAyed H ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış oldukları 179 hastada non-invazivbelirteçlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada APRI %75 ile en iyi özgüllüğe sahipken, FIB-4%74 ile en iyi duyarlılığa sahip olan indeks olarak raporlanmıştır(60).

AST-ALT oranı (AAR)

AST / ALT oranı, serum aminotransferaz yükselmelerinin alkolik ve non-alkolikhepatik nedenlerini ayırmak için yaygın olarak kullanılmıştır.Kronik hepatit Bhastalarında AST ve ALT'nin serum konsantrasyonlarındaki değişiklik,sentezlenmelerinde, salınımlarında, metabolik dağılımlarında veya klirenslerindekideğişikliklerden dolayıdır.AAR ilk olarak 1957'de Fernando De Ritis tarafındantanımlanmıştır.1988 yılında Ann L Williams ve Jay H. Hoofnagle'ın 100 KHB hastasınıdahil ettikleri çalışmada kullanılmıştır ve bu çalışmada kronik hepatit ve kolestatikkaraciğer hastalığı olan hastalarda AST / ALT oranının genellikle <1.0 olduğu, sirozgelişiminde sıklıkla bu oranın >1'e yükseldiği bildirilmiştir(61).

King's skoru: Yaş, AST, INR,Platelet sayısı kullanılarak hesaplanan bu skorlamasistemi ilk olarak Timothy J.S. Cross ve ark. tarafından 2009 yılında tanıtılmıştır. KronikHepatit C'deki sirozu öngörmek için basit ve doğru bir indekstir. King's skorunun sirozupredikte etmekte cut-off değeri ≥16.7, F3-6'yı öngörmekte ≥12.3 olarakraporlanmıştır(62).Cross, Calvaruso ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları birçalışmada, 187 KHC hastasında FibroScan ile King skoru karşılaştırmışlar ve bu ikiyöntemin birbirine yakın değerlerle fibrozisi tahmin ettiği FibroScan® ile King skorubirlikte kullanıldığında bu yöntemin tanı-koydurucu değerinin daha yüksek olacağınıbildirmişlerdir (63).

GUCI "Göteborg University Cirrhosis Index": AST, PTZ, INR ve platelet sayısınıKullanarakyapılan bir hesaplamadır. İslam S ve arkadaşlarının 2005 yılında 179 HCVhastası ile yaptıkları çalışma sonucunda GUCI skorunun APRI skorunakıyasla siroz veköprüleşme fibrozu tahmini için duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve ROC eğrisininaltındaki alan için biraz daha üstün olduğunu kanıtlamıştır (64).Kandemir vearkadaşlarının 2009 yılında 68 KHC hastasında yaptıkları çalışmada, karaciğer biyopsipatolojileri Knodell üzerinden hesaplanan hastaların fibrozisini göstermede GUCI, evre 3-4 ile evre 1-2'yi belirli bir doğruluk derecesinde ayıredebilir olarak değerlendirmişlerdir(65).

Yaş-platelet indeksi (API): 1997 yılında T. Poynard ve ark. tarafından HCV tanısı olan500 hasta üzerine yapılan çalışmada histolojik lezyonların varlığını öngörmek içingeliştirilmiştir.Orta ve şiddetli nekroinflamasyon mevcudiyeti için, 6 veya daha yüksekAPI skorunun sensitivitesi %52, spesifitesi %93 olarak bulunmuştur (66).YaşSkoru+Platelet skoru (Yaş <30=0; 30–39=1; 40–49=2; 50–

59=3; 60–69=4; ≥70=5)(Platelet sayısı (×109 L−1): ≥225=0; 200–224=1; 175–199=2; 150–174=3; 125–149=4; <125=5) formülü ile hesaplanmakta ve 0-10 arasında bir değer ortaya çıkmaktadır.

Tablo 3. Hesaplanan modellerde kullanılan parametreler ve formülleri

Hesaplanan model ismi	**Kullanılan parametreler**	**Formülü**
APRI "AST/Platelet Ratio Index	AST, platelet sayısı	[AST (IU/L)/ULN (IU/L)/PLT (109/L)] × 100
FIB-4 indeks	AST, ALT, platelet sayısı, yaş	[Yaş (yıl) × AST (IU/L)] / [PLT (109/L) × ALT1/2 (IU/L)]
AST-ALT oranı (AAR)	AST, ALT	AST (IU/L)/ALT (IU/L)
King's skoru	Yaş, AST, PTZ (INR), platelet sayısı	Yaş(yıl)×AST (IU/L) × INR/ PLT(109/L)
GUCI "Göteborg University Cirrhosis Index	AST, PTZ (INR), platelet sayısı	AST (IU/L)/ULN (IU/L)×INR×100/ PLT(109/L)
Yaş-platelet indeksi (API)	Yaş, platelet sayısı	Yaş <30=0; 30–39=1; 40–49=2; 50–59=3; 60–69=4; ≥70=5. Platelet sayısı (×109 L−1): ≥225=0; 200–224=1; 175–199=2; 150–174=3; 125–149=4; <125=5 API: Yaş ve platelet sayısının puanının toplamı (0-10 arasında bir değer)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Tez çalışmamız .....tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bakırköy Dr. SadiKonukEğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u onayı (.....sayılı) alınarak retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışma Populasyonu

Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbulKanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin dahiliye ve gastroenterolojipolikliniklerine başvuran on sekiz yaş üstü, en az altı aydır serumda HbsAg pozitifliğibulunan, karaciğer biyopsileri yapılmış olan KHB hastaları çalışmamıza dahil edilmiştir.

Dahil edilen olgular:

- Karaciğer biyopsileri yapılmış olan,
- Hemogram, ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin,albumin, globülin, INR, PTZ,

HBV-DNA, Hbe Ag tetkikleri yapılmış olan,

- Kronik Hepatit B hastalarında Hbs Ag pozitif ve HBV DNA pozitif olanolgular dahiledilmiştir.

Hariç tutulan olgular:

- Dekompanse karaciğer sirozu olan hastalar,
- Herhangi bir malignite tanısı ve öyküsü olan hastalar,
- Hepatit B taşıyıcılığı yanında başka viral hepatit tanısı ,otoimmun hepatiti, primer

  biliyer kolanjiti olanlar,
- Geriye dönük taranan dosyalarda ve bakılan laboratuvar tetkiklerinde yeterli veriye

  sahip olmayan hastalar.
- 18 yaş altı olanlar ve gebe olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma hastalarının mevcut tetkik ve biyopsi sonuçları poliklinik dosyaları retrospektif olarak taranarak kaydedildi.Hastalardan ek girişim- kan tetkiki istenmedi.

Yukarıda bahsedilen dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre 300 Hepatit Bhastasından 201'inin (85 kadın,116 erkek) verileri kaydedilmiştir.

3.3. Karaciğer Biyopsisi ve Skorlama

Hastaların karaciğer biyopsileri Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji ve girişimsel RadyolojiKliniği doktorları tarafından yapılmıştır.Biyopsi iğnesi olarak 16 Gauge iğnekullanılmış, ortalama 10-12portal alan incelenmiştir.Karaciğer dokuları formalin ile fikseedilmiş ve doku takibi sonrası parafin bloklar oluşturulmuştur.Parafin bloklardan rutinolarak Hematoksilen&Eosin, konvansiyonel histokimya ve immunohistokimya içinkesitler alınmış ve boyanmaları gerçekleştirilmiştir.Olgular masson trikrom, PAS/dPAS,retikülin, prusya mavisi ve orcein konvansiyonel histokimyaları ve olgunun kliniğinegöre eklenen HbsAgimmünohistokimya boyaları ile değerlendirilmiştir.Klinik önbilgileri ile birlikte preparatlar deneyimli patologlar tarafından değerlendirilmiş olupsonuçlar Modifiye ISHAK skorlamasına göre raporlanmıştır.Çalışmamızda ModifiyeISHAK skorlamasına göre Histolojik Aktivite İndexi (HAİ) 6/18 ve üzeri olanlar ile 5/18ve altı olanlar, fibrozis 3/6 ve üzeri olanlar ile, 2/6 ve altı olanlar şeklindegruplandırılmıştır.

3.4. Laboratuar Teknikleri

Hastaların biyopsi öncesi kan tetkikleri aynı gün veya yakın zamanda yapılmış olansonuçları kaydedilmiştir.

Tam kan sayımı: Coulter method yöntemi ve Bechman Coulter cihazı ile çalışıldı.

AST, ALT; Serumda modüler cihazda enzimatik kolorimetrik yöntem ile tespit edildi.

PTZ; Microagulation yöntemi ve AMAX 200 cihazı ile çalışıldı.

aPTT; Analyzer method yöntemi ve AMAX 200 cihazı ile çalışıldı.

İNR; Calculation (Hasta PTZ/normal ortalama PTZ) hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 25 programı kullanılmıştır.Çalışma verileri değerlendirilirken betimsel istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, frekans, yüzde) sunulmuştur.Sürekli bağımlı değişkenler için bağımsız değişkene göre (2 grup olduğunda) farka bakılırken her iki gruba ait verilerin de normal dağılım gösterdiği durumda Bağımsız gruplar t testi, normal dağılımdan sapma gözlemlendiğinde nonparametrik istatistiklerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik iki verinin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test kullanıldı.Ilımlı Fibrozis(≥2), anlamlı Fibrozis (≥3) ve ileri Fibrozis(≥4) ve HAI (≥6) tahmininde non-invaziv indekslere ait düzeylerin ve cut-off değerlerinin belirlenmesinde ROC (Recevier Operating Curves) analizi gerçekleştirildi.Analiz sonucu elde edilen eğrinin altında kalan alan (AUC; Areaundercurve) 0,9-1 arası olan bir test mükemmel tanısal gücü olan bir test olarak tanımlanırken, 0,9-0,8 arası iyi, 0,8-0,7 arası orta, 0,7-0,6 arası zayıf, 0,6-0,5 arası değersiz bir test olarak değerlendirilmektedir. AUC değerinin 0,5'in altında olması ilgili değişkenin, tanısal bir değeri olmadığını gösterir.Ayrıca hesaplanan AUC değerine ilişkin anlamlılık düzeyleri de raporlandı. ROC analizi ile elde edilen duyarlık ve özgünlük indeksleri kullanılarak Youden Indeksi hesaplandı.Youden indeksinin en yüksek olduğu puan cut-off (kesme puanı) olarak ele alındı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma grubunun temel özellikleri

Tez çalışmamız Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde toplam 201 olgu ile gerçekleştirilmiştir.Hastaların85'i (%42,3) kadın, 116'si (%57,7) erkektir.Olguların yaşları 20 ila 79 arasında değişmekte olup grubun yaş ortalaması 42,60'tır (ss=12,42). HAI derecesi 6'nın üstünde olan 130 (%64,7) olgu ve Fibrozis derecesi 3'ün üstünde olan 25 (%12,4) olgu bulunmaktadır.Tüm olguların yaşa, cinsiyete, HAI ve Fibrozis evrelerine göre dağılımı Tablo 4'de sunulmaktadır.

Tablo 4. Tanımlayıcı özelliklerin betimsel istatistikleri

Yaş	Minimum – Maksimum	20 – 79
	Ort±ss	42,60±12,42
Cinsiyet	Kadın n(%)	85 (%42,3)
	Erkek n(%)	116 (%57,7)
HbeAg	Pozitif n(%)	37 (%18,4)
	Negatif n(%)	142 (%70,6)
	Kayıp veri	22 (10,9)
HAI derecesi (toplam)	Minimum – Maksimum	2 – 14
	Ort±ss	6,00±2,23
HAI derecesi	<6 n(%)	71 (%35,3)
	≥6 n(%)	130 (%64,7)
Fibrozis evresi (toplam)	Minimum – Maksimum	0 – 6
	Ort±ss	1,42±1,08
Fibrozis evresi	<2 n(%)	118 (%58,7)
	≥2 n(%)	83 (41,3)
Fibrozis evresi	<3 n(%)	176 (%87,6)
	≥3 n(%)	25 (%12,4)
Fibrozis evresi	<4 n(%)	192 (%95,5)
	≥4 n(%)	9 (%4,5)
Fibrozis evresi	<5 n(%)	198 (%98,5)
	≥5 n(%)	3 (%1,5)
Fibrozis=0	n(%)	36 (%17,9)
Fibrozis=1	n(%)	82 (%40,8)
Fibrozis=2	n(%)	58 (%28,9)
Fibrozis=3	n(%)	16 (%8,0)
Fibrozis=4	n(%)	6 (%3,0)
Fibrozis=5	n(%)	2 (%1,0)
Fibrozis=6	n(%)	1 (%,5)

Bu çalışmamızda araştırılan hastaların biyokimyasal değerlerine ilişkin betimsel istatistikler tablo 5'de gösterilmiştir.Değerlerde kayıp veriler bulunmaktadır.Kayıp veri ile başetme yöntemi olarak çiftler bazından kayıp veri silme (pairwise deletion) yöntemi kullanılmıştır.Yani her bir değere ilişkin istatistikler hesaplanırken o değer ile ilgili ölçümü bulunmayan hastalar analize alınmamıştır.

Tablo 5. Hastaların biyokimyasal özelliklerine ilişkinbetimsel istatistikler

	N	Min	Max	Ortalama	Standart sapma
INR	201	,85	2,16	1,048	,152
GGT	192	,23	339,00	29,3449	35,031
ALP	187	11	248	78,73	30,316
HBVDNA	199	0	20160315109601	101408823920,68	1429119795204,870
PLT	201	62	398	232,32	60,805
Albumin	182	3,30	8,40	4,5482	,43789
AST	201	11	659	43,72	70,655
ALT	201	8	1149	66,12	120,148

Çalışmada elde edilen veriler Fibrozis değerinin ≥3 olup olmama durumuna göre ikiye ayrılmıştır.Ardından bu gruplara ait INR, GGT, ALP, PLT, albumin, AST ve ALT değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiştir.Verilerin normallik varsayımını sağlayıp sağlamadığının testi için öncelikle Kolmogorov-Smirnov testi yapılmıştır.Test sonucuna göre normallik varsayımını sağlayan değişkenler için parametrik Bağımsız Gruplar T-Testi, sağlamayan değişkenler için ise nonparametrik Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.Analiz sonuçları tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Fibrozis evresine (<3 ve ≥3) göre oluşturulan gruplarda biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması

		Fibrozis evresi		p
		<3	≥3	
INR	Medyan (min-max)	1,03 (0,85-2,16)	1,04 (0,95-1,50)	,067[a]
	N	175	25	
GGT	Medyan (min-max)	19,00 (0,23-170,00)	24,50 (10,00-339,00)	,048*[a]
	N	168	24	
ALP	Medyan (min-max)	72,00 (13,00-248,00)	79,00 (11,00-159,00)	,188[a]
	N	163	24	
PLT	Ort±ss	235,72±58,86	208,36±69,76	,035*[b]
	N	176	25	
Albumin	Medyan (min-max)	4,60 (3,50-8,40)	4,41 (3,30-5,20)	,074[a]
	N	158	24	
AST	Medyan (min-max)	24,00 (11,00-659,00)	30,00 (15,00-148,00)	,044*[a]
	N	176	25	
ALT	Medyan (min-max)	28,00 (8,00-1149,00)	47,00 (15,00-423,00)	,028*[a]
	N	176	25	

*p<0,05[a]MannWhitney U testi [b]Bağımsız Gruplar t testi

Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre Fibrozis<3 ve Fibrozis≥3 olma durumuna göre oluşturulan grupların INR, ALP ve Albumin değerleri bakımından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (p>0,05). Anlamlı fibrozis değerlerine göre oluşturulan gruplar GGT, PLT,AST ve ALTdeğerleri açısından anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05). Fibrozis değeri ≥3 olan hastaların GGT, AST, ALT değerleri Fibrozis<3 olan hastalarındeğerlerinden anlamlı olarak daha fazladır.Fakat anlamlı fibrozis değerine (≥3) sahip hastaların PLT değerlerinin Fibrozis<3 olanhastaların PLT değerlerinden anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı.

Araştırmış olduğumuz non-invaziv belirteçlere ilişkin betimsel istatistikler tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Non-invaziv indekslere ilişkin betimsel istatistikler

	Min – max	Ort±ss	Medyan (Q1 - Q3)
APRI	0,12 - 10,07	0,59±0,97	0,32 (0,23 - 0,58)
FİB4	0,32 - 4,66	1,05±0,73	0,89 (0,61 - 1,16)
AAR	0,03 - 6,50	1,71±1,39	1,30 (0,58 - 2,47)
AP	0,06 - 1,10	0,20±1,10	0,18 (0,14 - 0,24)
GUCİ	0,13 - 10,98	0,64±1,08	0,33 (0,23 - 0,60)
KINGSKOR	1,60 - 119,15	8,88±14,05	4,75 (3,20 - 8,00)

Min: minimum değer, Mak: maksimum değer, Ort±ss: ortalama ± standart sapma APRI: "AST / PlateletRatio Index", FİB4:Dört faktöre dayalı fibrozis indeksiAAR: "AST / ALT Ratio", GUCI:"GöteborgUniversityCirrhosis Index", AP:(Age / Platelet) indeksi

Fibrozis Evresi ile İlgili Değerlendirmeler

Öncelikle çalışmada elde edilen veriler, anlamlı fibrozis evresine (<3 ve ≥3) göre ikiye ayrılmıştır.Fibrozis evresi ≥3 olan olguların yaşları ile fibrozis skoru <3 olanolguların yaşlarıarasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir (p>0,05).Benzer şekilde,anlamlı fibrozis tespitinde (≥3) cinsiyete göre anlamlı farklılıksaptanmamıştır (p>0,05).Sonuçlar Tablo 8'deözetlenmektedir.

Tablo 8. Anlamlı Fibrozis (≥3) evresine göre oluşturulan gruplarda yaş ve cinsiyet

			Fibrozis evresi		p
			<3 (n=176)	≥3 (n=25)	
Yaş		Ort±ss	42,76±12,19	41,44±14,157	,620[a]
Cinsiyet	Kadın	n(%)	77 (%90,6)	8 (%9,4)	,266[b]
	Erkek	n(%)	99 (%85,3)	17 (%14,7)	

[a]Bağımsız gruplar t testi[b]Pearson ki-kare testi

Bir sonraki aşamada, fibrozis evresine (<3 ve ≥3) göre oluşturulan gruplara ait non-invaziv indeks değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiştir.Normallikvarsayımı sağlanamadığı için bütün karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmış ve sonuçlar tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9. Fibrozis evresine (<3 ve ≥3) göre oluşturulan gruplarda indekslerin karşılaştırılması

		Fibrozis evresi		p
		<3 (n=176)	≥3 (n=25)	
APRI	Medyan (Q1-Q3)	0,30 (0,22-0,55)	0,48 (0,32-0,87)	,013*
FİB4	Medyan (Q1-Q3)	0,88 (0,61-1,16)	0,91 (0,66-1,19)	,554
AAR	Medyan (Q1-Q3)	1,37 (0,67-2,52)	0,83 (0,36-1,73)	,036*
AP	Medyan (Q1-Q3)	0,18 (0,14-0,23)	0,21 (0,13-0,25)	,473
GUCİ	Medyan (Q1-Q3)	0,31 (0,22-0,55)	0,47 (0,35-0,96)	,007*
KINGSKOR	Medyan (Q1-Q3)	4,67 (3,14-7,18)	6,31 (4,47-11,47)	,023*

*p<0,05

Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre Fibrozis<3 ve Fibrozis≥3 olma durumuna göre oluşturulan grupların FİB4 ve AP indeksleri bakımından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (p>0,05).Fakat APRI, AAR, GUCİ ve Kingskordeğerleri fibrozis evresine göre anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05).Anlamlı farklılık gösteren bu indekslerin her iki gruptaki medyan değerleri incelendiğinde, fibrozis≥3 olan gruba ait APRI, GUCİ ve Kingskor değerlerinin, fibrozis<3 olan gruba ait değerlerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılabilir.AAR indeksi için fibrozis≥3 olan gruba ait AAR değerlerinin, fibrozis<3 olan gruba ait değerlerden anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Daha sonra veriler, ılımlı Fibrozis evresine (<2 ve ≥2) göre ikiye ayrılmıştır. Fibrozis evresi ≥2 olan olguların yaşları ile fibrozisevresi<2 olan olguların yaşları arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir (p>0,05).Benzer şekilde, anlamlı fibrozis tespitinde (≥2) cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Sonuçlar Tablo 10'da özetlenmektedir.

Tablo 10. Ilımlı Fibrozis (≥2) evresine göre oluşturulan gruplarda yaş ve cinsiyet kıyaslaması

			Fibrozis evresi		p
			<2 (n=118)	≥2 (n=83)	
Yaş		Ort±ss	42,39±11,73	42,89±13,42	,779[a]
Cinsiyet	Kadın	n(%)	53 (%62,4)	32 (%37,6)	,369[b]
	Erkek	n(%)	65 (%56,0)	51 (%44,0)	

[a]Bağımsız gruplar t testi[b]Pearson ki-kare testi

Bir sonraki aşamada, fibrozis evresine (<2 ve ≥2) göre oluşturulan gruplara ait non-invaziv indeks değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiştir.Normallik varsayımı sağlanamadığı için bütün karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmış ve sonuçlar tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 11. Fibrozis evresine (<2 ve ≥2) göre oluşturulan gruplarda indekslerin karşılaştırılması

		Fibrozis evresi		p
		<2 (n=118)	≥2 (n=83)	
APRI	Medyan (Q1-Q3)	0,29 (0,21- 0,45)	0,36 (0,24-0,82)	,021*
FİB4	Medyan (Q1-Q3)	0,87 (0,56- 1,09)	0,96 (0,66-1,23)	,024*
AAR	Medyan (Q1-Q3)	1,39 (0,73- 2,45)	1,25 (0,45-2,50)	,318
AP	Medyan (Q1-Q3)	0,18 (0,13- 0,23)	0,19 (0,15-0,25)	,276
GUCİ	Medyan (Q1-Q3)	0,30 (0,22- 0,49)	0,37 (0,25-0,84)	,012*
KINGSKOR	Medyan (Q1-Q3)	4,59 (3,01- 6,28)	5,41 (3,84-10,45)	,006*

*p<0,05

Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre fibrozis<2 ve fibrozis≥2olma durumuna göre oluşturulan grupların AAR ve AP indeksleri bakımından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (p>0,05).Fakat APRI, FİB4, GUCİ ve Kingskordeğerleri fibrozis evresine göre anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05).Anlamlı farklılık gösteren bu indekslerin her iki gruptaki medyan değerleri incelendiğinde, fibrozis≥2 olan gruba ait APRI, FİB4, GUCİ ve Kingskor değerlerinin, fibrozis<2 olan gruba ait değerlerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.Pearson Ki-kare testi ile HBeAg pozitif/negatif olma durumu açısından <F3 ve ≥F3 grupları arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi ve ilişkinin anlamlı olmadığı saptandı (p=0,052). Sonuçlar tablo 12'de sunuldu.

Tablo 12. HBeAg pozitif ve negatif bireylerin <F3 ve ≥F3 gruplarına göre değerlendirilmesi

		<F3	**≥F3**	Toplam	p
HbeAg	Negatif	128	14	142	,052
	Pozitif	29	8	37	
	Toplam	157	22	179	

Non-invazivbelirteçler ile fibrozis değerleri arasındaki korelasyon;

Non-invaziv modellerin KHB hastalarında karaciğer fibrozisievrelemesiile bir ilişkiye sahip olup olmadığını değerlendirmede noninvaziv modellerin değerleri ile fibrozis skorları arasındaki korelasyon analiz edildi. Değerlerin dağılımı normallikten sapma gösterdiği için nonparametrik test olan BivariateSpearman'skorelasyon analizi kullanıldı.Analize ilişkin r korelasyon katsayıları ve buna ilişkin p anlamlılık değerleri tablo 13'de sunuldu.

Tablo 13. Noninvaziv belirteçler ile karaciğer fibrozis evresi arasındaki korelasyon

	Fibrozis	p
APRI	,170*	,016
FİB4	,126	,075
AAR	-,100	,157
AP	,065	,356
GUCİ	,188*	,008
KINGSKOR	,199*	,005

*p<0,05
r = 0,00-0,30 düşük, 0,30-0,70 orta, 0,70-1,00 yüksek

Analiz sonucu fibrozisdüzeyleri ile APRI, GUCİ ve Kingskordeğerleri arasındaki ilişkinin anlamlı ve pozitif yönde olduğunu göstermektedir.Hesaplanan korelasyon düzeyi düşük olarak saptandı.Fibrozis evresi ile FİB4, AAR ve AP indeksleri arasındaki ilişkinin ise anlamsız olduğu saptandı (p>0,05).En yüksek korelasyonun ise fibrozis ve Kingskorarasında olduğu görüldü (r=,199).

Non-invaziv belirteçler ile karaciğer Histolojik Aktivite İndeksi arasındaki korelasyon

Non-invaziv modellerin KHB hastalarında karaciğer HAİ değerleri ile bir ilişkiye sahip olup olmadığını değerlendirmede non-invaziv modellerin değerleri ile HAİ skorları arasındaki korelasyon analiz edildi.Değerlerindağılımı normallikten sapma gösterdiği için nonparametriktest olan BivariateSpearman'skorelasyon analizi kullanıldı. Analize ilişkin r korelasyon katsayıları ve buna ilişkin p anlamlılık değerleri tablo 14'de sunuldu.

Tablo 14. Non-invaziv belirteçler ile karaciğer Histolojik Aktivite İndeksi arasındaki korelasyon

	HAI	p
APRI	,306*	,000
FİB4	,131	,064
AAR	-,300*	,000
AP	-,026	,712
GUCİ	,319*	,000
KINGSKOR	,307*	,000

*p<0,05
r = 0,00-0,30 düşük, 0,30-0,70 orta, 0,70-1,00 yüksek

Analiz sonucu HAI skorları ile APRI, AAR, GUCİ ve King skor değerleri arasındaki ilişkinin anlamlı olduğunu göstermektedir. Anlamlı bulunan bu korelasyon düzeyleri düşük olarak saptandı. APRI, GUCİ ve Kingskorile HAI arasındaki korelasyon pozitif yönde iken AAR ve HAI arasındaki korelasyon negatif yönde olduğu saptandı. HAI değerleri ile FİB4 ve AP indeksleri arasındaki ilişkinin ise anlamsız olduğu saptandı (p>0,05). En yüksek korelasyonun ise HAI ile GUCİ arasında olduğu görüldü (r=,319).

Nekroinflamasyon Derecesi ile İlgili Değerlendirmeler

Çalışmada elde edilen veriler HAI değerinin 6'dan büyük olup olmama durumuna göre ikiye ayrılmıştır.HAI<6 ve HAI≥6 şeklinde oluşturulan grupların yaşa ve cinsiyete göre değişiklik gösterip göstermediği incelenmiştir.

HAI değeri ≥6 olan olguların yaşları ile HAI<6 olan olguların yaşları arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir (p>0,05). Fakat HAI≥6 ve HAI<6 gruplarının cinsiyete göre farklılaştığı saptanmıştır (p>0,05). HAI değeri 6 ve üstü olanlar içerisinde erkeklerin frekansının kadınlardan anlamlı olarak daha fazla olduğu söylenebilir. Sonuçlar Tablo 15'deözetlenmektedir.

Tablo 15. HAİ değerine göre oluşturulan gruplarda yaş ve cinsiyet kıyaslaması

			HAI		p
			<6 (n=71)	≥6 (n=130)	
Yaş		Ort±ss	44,08±12,82	41,78±12,17	,210[a]
Cinsiyet	Kadın	n(%)	37 (%43,5)	48(%56,5)	,037[b]*
	Erkek	n(%)	34 (%29,3)	82 (%70,7)	

[a]Bağımsız gruplar t testi [b]Pearson ki-kare testi

Bir sonraki aşamada, HAI derecesine (<6 ve ≥6) göre oluşturulan gruplara ait non-invaziv indeks değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiştir.Normallik varsayımı sağlanamadığı için bütün karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmış ve sonuçlar tablo 16'da belirtilmiştir.

Tablo 16. HAİ derecesine (<6 ve ≥6) göre oluşturulan gruplarda indekslerin karşılaştırılması

		HAI		p
		<6 (n=71)	≥6 (n=130)	
APRI	Medyan (Q1-Q3)	0,26 (0,21-0,36)	0,36 (0,24-0,84)	,000*
FİB4	Medyan (Q1-Q3)	0,85 (0,61-1,16)	0,90 (0,62-1,19)	,294
AAR	Medyan (Q1-Q3)	2,05 (1,00-3,37)	1,10 (0,40-2,26)	,000*
AP	Medyan (Q1-Q3)	0,20 (0,15-0,24)	0,18 (0,13-0,23)	,270
GUCİ	Medyan (Q1-Q3)	0,27 (0,21-0,35)	0,39 (0,24-0,88)	,000*
KINGSKOR	Medyan (Q1-Q3)	4,08 (3,07-5,36)	5,48 (3,47-11,61)	,000*

*p<0,05

Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre HAI<6 ve HAI≥6olma durumuna göre oluşturulan grupların FİB4 ve AP indeksleri bakımından anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (p>0,05).Fakat APRI, AAR, GUCİ ve Kingskor değerleri HAI değerine göre anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05).Anlamlı farklılık gösteren bu indekslerin her iki gruptaki medyan değerleri incelendiğinde, HAI≥6 olan gruba ait APRI, AAR, GUCİ ve Kingskordeğerlerinin, HAI<6 olan gruba ait değerlerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılabilir.

ROC analizi ≥*F2 (ılımlı fibrozis) için ROC analizi*

Fibrozis evresi ≥F2 (ılımlı fibrozis) öngörülmesi için non-invazivfibrozis belirteçlerinin tanısal ölçümleri ROC analizi ile elde edilmiştir.Analiz sonucu elde edilen eğrinin altında kalan alan, buna ilişkin güven aralığı (GA) ve p değeri, hesaplanan cut-off değeri ile bu değere ait sensitivite, spesifite ve Youden indeksi değerleri tablo17'de sunuldu.

Tablo 17. Fibrozis evresi ≥F2 (ılımlı fibrozis) öngörülmesi için noninvaziv fibrozis

	AUC (%95 GA)	p	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Youden indeksi
APRI	,595 (,515-,676)	,021*	0,576	34,9	81,4	0,163
FİB4	,593 (,515-,672)	,024*	0,612	85,5	33,1	0,186
AAR	,541 (,459-,624)	,318	-	-	-	-
AP	,545 (,464-,626)	,276	-	-	-	-
GUCİ	,605 (,525-,684)	,012*	0,351	56,6	62,7	0,193
KINGSKOR	,613 (,535-,692)	,006*	7,503	38,6	82,2	0,208

- Tahmin için cut-off değeri sağlanamadı

*p<0,05

Non-invaziv belirteçlerin fibrozis evresine göre tanısal duyarlılığı araştırıldığında ≥F2 ılımlı fibrozis tanılamasında anlamlı olan non-invaziv belirteçler APRI, FİB4, GUCİ ve KINGSKOR'dur. ≥F2 grubunda en iyi tanı testinin King's skoru (AUC=,613; p=,006; GA=,535-,692) olduğu görüldü. ≥F2 tahmini için King's skorunun cut-off değeri 7,503 (sensitivite=%38,6 ve spesifite=%82,2) olarak belirlendi. AAR ve AP indekslerinin ≥F2'yi predikte etmekte yetersiz kaldığı görüldü (p>0,05).

Fibrozis evresi ≥F2 öngörülmesi için non-invazivfibrozis belirteçlerinin belirlenen cut-off değerlerine göre oluşturulan gruplar için atama tablosu değerlerive bunlardan hesaplanan istatistik değerleri olan pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri Tablo 18'de belirtilmiştir.

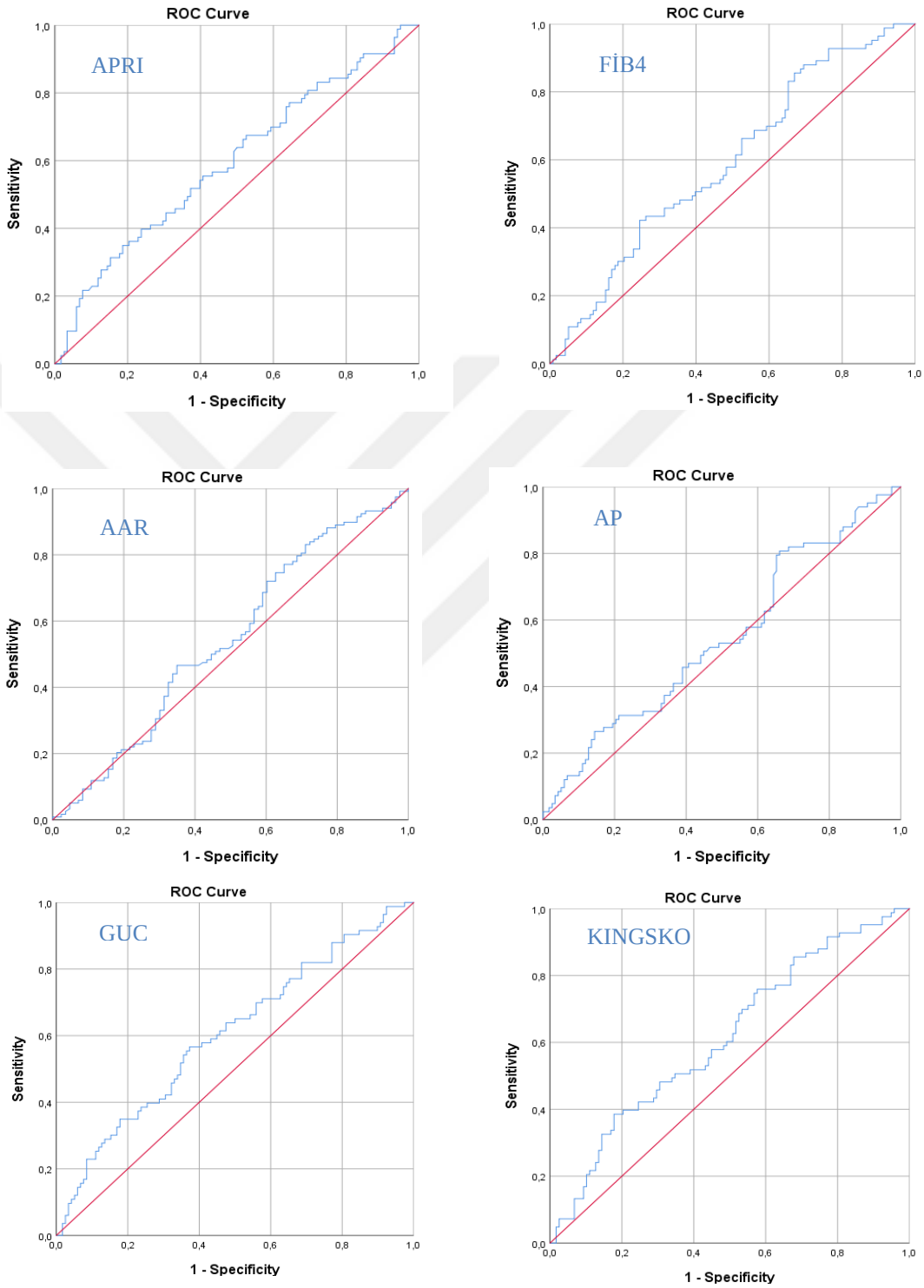
Tablo 18. Fibrozis evresi ≥F2 (ılımlı fibrozis) öngörülmesi için noninvazivfibrozis belirteçlerinin atama tablosu ve öngörü değerleri

≥F2	GN	YN	YP	GP	PPV%	NPV%
APRI	96	54	22	29	56,9	64,0
FİB4	39	12	79	71	47,3	76,5
AAR	-	-	-	-	-	-
AP	-	-	-	-	-	-
GUCİ	74	36	44	47	51,6	67,3
KINGSKOR	97	51	21	32	60,4	65,5

GP:Gerçek Pozitif, YP:Yanlış Pozitif, GN:Gerçek Negatif, YN:Yanlış Negatif PPV:Pozitif Öngörü Değeri (Positive Predictive Value) NPV:Negatif Öngörü Değeri (Negative Predictive Value)

Tablo 18 incelendiğinde, en yüksek PPV değerine sahip indeksin King skor olduğu, bu indeks için belirlenen cut-off değeri üstünde olan durumun fibrozis değeri ≥F2 olma durumunu doğru tahmin etme yüzdesinin %60,4 olduğu

görülmektedir. King skor değeri için belirlenen cut-off değeri altında kalanların gerçek durumunun <F2 olma yüzdesi ise %65,5'tir. Şekil 1'de KHB hastalarında ≥F2 (ılımlı fibrozis) saptanmasında noninvazif belirteçlerinin ROC eğrileri yer almaktadır.



Şekil 1. KHB hastalarında ≥F2 (ılımlı fibrozis) saptanmasında noninvazif belirteçlerinin ROC eğrileri

≥F3 (anlamlı fibrozis) için ROC analizi

Fibrozis evresi ≥F3 (anlamlı fibrozis) öngörülmesi için non-invaziv fibrozis belirteçlerinin tanısal ölçümleri ROC analizi ile elde edilmiştir.Analiz sonucu elde edilen eğrinin altında kalan alan, buna ilişkin güven aralığı (GA) ve p değeri, hesaplanan cut-off değeri ile bu değere ait sensitivite, spesifite ve Youden indeksi değerleri tablo 19'da sunuldu.

Tablo 19. Fibrozis evresi ≥F3 (anlamlıfibrozis) öngörülmesi için non-invaziv fibrozis belirteçlere ilişkin ROC analizi sonuçları.

	AUC (%95 GA)	p	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Youden indeksi
APRI	,654 (,542-,766)	,013*	,344	76,0	58,5	0,345
FİB4	,537 (,413-660)	,554	-	-	-	-
AAR	,630 (,521-,738)	,036*	,911	67,6	56,0	0,236
AP	,544 (,414-,674)	,473	-	-	-	-
GUCİ	,666 (,558-,774)	,007*	,356	76,0	61,4	0,374
KINGSKOR	,641 (,525-,756)	,023*	5,608	64,0	65,9	0,299

- Tahmin için cut-off değeri sağlanamadı

*p<0,05

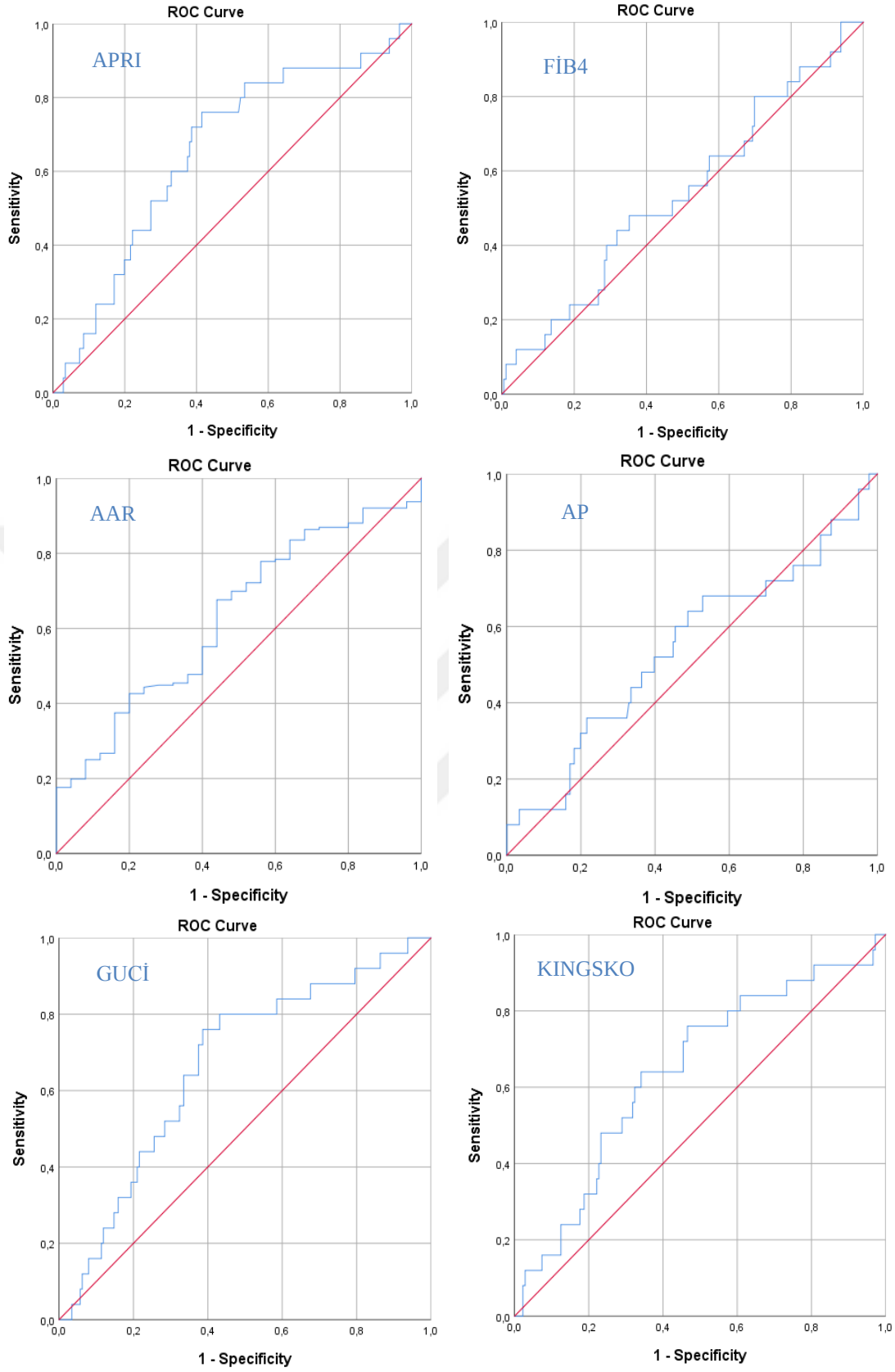
Non-invaziv belirteçlerin fibrozis evresine göre tanısal duyarlılığı araştırıldığında anlamlı fibrozis tanısında anlamlı olan non-invaziv belirteçlerin APRI, AAR, GUCİ ve KINGSKOR olduğu görüldü. ≥F3 grubunda en iyi tanı testinin GUCİ (AUC=,666; p=,007; GA=,558-,774) olduğu görüldü.≥F3 tahmini için GUCİ değerinincut-off değeri 0,356 (sensitivite=%76,0 ve spesifite=%61,4) olarak belirlendi.FİB4 ve AP indekslerinin ≥F3'üpredikte etmekte yetersiz kaldığı görüldü (p>0,05).

Fibrozis evresi ≥F3 öngörülmesi için non-invazivfibrozis belirteçlerinin belirlenen cut-off değerlerine göre oluşturulan gruplar için atama tablosu değerleri ve bunlardan hesaplanan istatistik değerleri olan pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri Tablo 20'de belirtilmiştir.

Tablo 20. Fibrozis evresi ≥F3 (anlamlı fibrozis) öngörülmesi için noninvazivfibrozis

≥F3	**GN**	**YN**	**YP**	**GP**	**PPV%**	**NPV%**
APRI	103	6	73	19	20,7	94,5
FİB4	-	-	-	-	-	-
AAR	119	11	57	14	19,7	91,5
AP	-	-	-	-	-	-
GUCİ	108	6	68	19	21,8	94,7
KINGSKOR	116	9	60	16	21,1	92,8

Tablo 20 incelendiğinde,≥F3 olma durumunupredikte etmede anlamlı bulunandeğerlere ilişkin PPV değerlerinin düşük ve NPV değerlerinin yüksek olduğugörülmektedir.Yani, belirlenen cut-off değerinin altında non-invaziv değerlere sahiphastaların büyük çoğunluğunda anlamlı fibrozis tespit edilmemiştir.Burada, en yüksekPPV değerine sahip indeksin GUCİ olduğu, bu indeks için belirlenen cut-off değeriüstünde olan durumun fibrozis değeri ≥F3 olma durumunu doğru tahmin etme yüzdesinin%21,8 olduğu görülmektedir.GUCİ değeri için belirlenen cut-off değeri altında kalanlarıngerçek durumunun negatif olma yüzdesi ise %94,7'dir. Şekil 2'de KHB hastalarında ≥F3(anlamlıfibrozis) saptanmasında non-invazif belirteçlerinin ROC eğrileri yer almaktadır.



Şekil 2..KHB hastalarında ≥F3 (anlamlı fibrozis) saptanmasında noninvazif belirteçlerinin ROC eğrileri

F4 (ileri fibrozis) için ROC analizi

Fibrozis evresi ≥F4 (ileri fibrozis) öngörülmesi için non-invazivfibrozis belirteçlerinin tanısal ölçümleri ROC analizi ile elde edilmiştir. Analiz sonucu elde edilen eğrinin altında kalan alan, buna ilişkin güven aralığı (GA) ve p değeri, hesaplanan cut-off değeri ile bu değere ait sensitivite, spesifite ve Youden indeksi değerleri tablo 21'de sunuldu.

Tablo 21. Fibrozis evresi ≥F4 (ileri fibrozis) öngörülmesi için non-invazivfibrozis belirteçlere ilişkin ROC analizi sonuçları

	AUC (%95 GA)	p	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Youden indeksi
APRI	,646 (,438-,854)	,106	-	-	-	-
FİB4	,671 (,483-,860)	,083	-	-	-	-
AAR	,572 (,392-,752)	,464	-	-	-	-
AP	,709 (,538-,881)	,034*	0,184	88,9	51,0	0,399
GUCİ	,663 (,469-,856)	,099	-	-	-	-
KINGSKOR	,711 (,518-,903)	,033*	7,503	77,8	76,0	0,538

- Tahmin için cut-off değeri sağlanamadı
*p<0,05

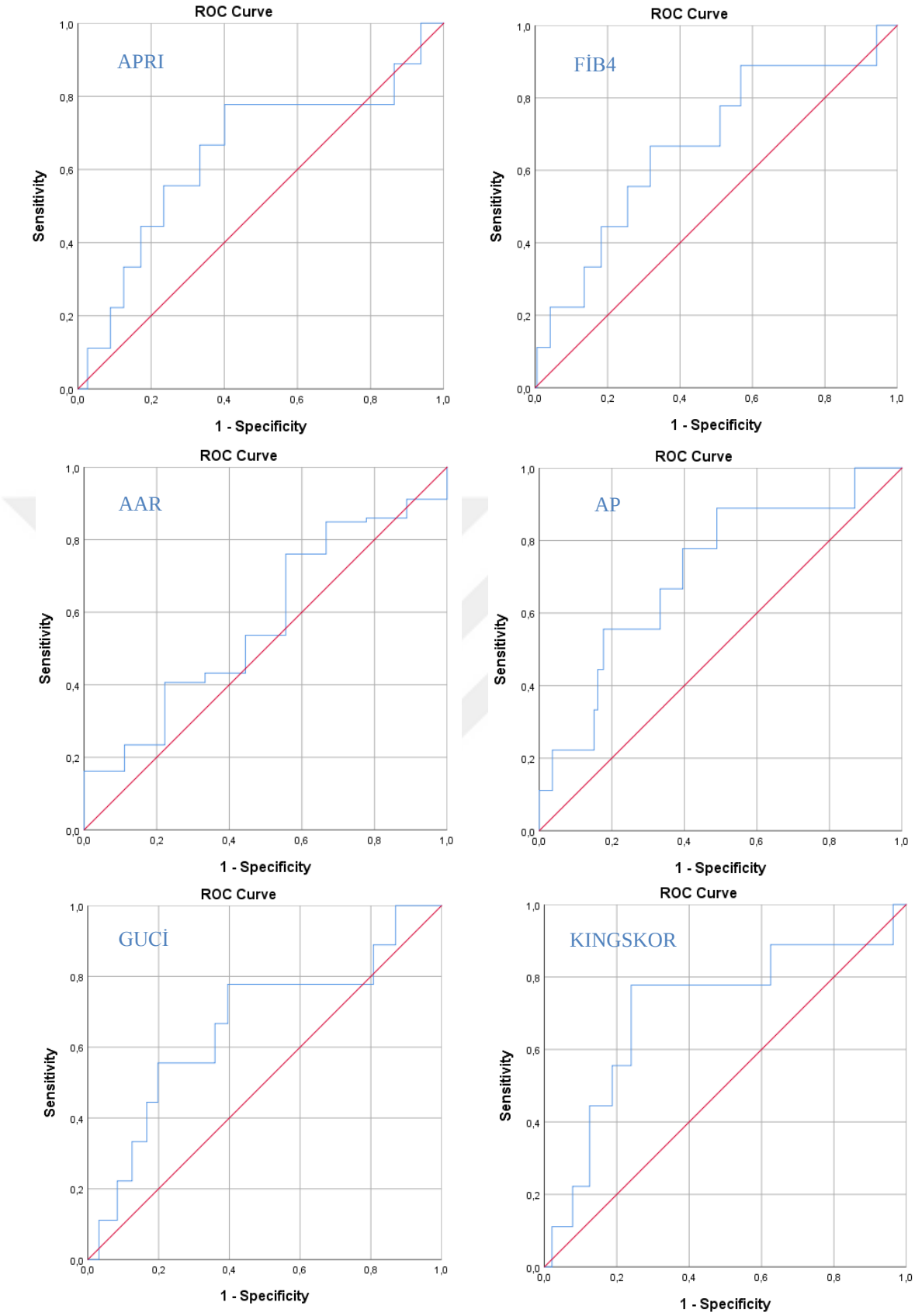
Non-invaziv belirteçlerin fibrozis evresine göre tanısal duyarlılığı araştırıldığında ≥F4 grubunda anlamlı predikte değerine sahip olan indekslerinAP (AUC=,709; p=,034; GA=,538-,881) ve KINGSKOR (AUC=,711; p=,033; GA=,518-,903) olduğu görüldü.≥F4 tahmini için AP değerinin cut-off değeri 0,184 (sensitivite=%88,9 ve spesifite=%51,0) olarak belirlendi. KINGSKOR için ise elde edilen cut-off değeri 7,503 (sensitivite=%77,8 ve spesifite=%76,0) olarak belirlendi.APRI, FİB4, AAR ve GUCİindekslerinin ≥F4'ü predikte etmekte yetersiz kaldığı görüldü (p>0,05).

Fibrozis evresi ≥F4 öngörülmesi için non-invazivfibrozis belirteçlerinin belirlenen cut-off değerlerine göre oluşturulan gruplar için atama tablosu değerleri ve bunlardan hesaplanan istatistik değerleri olan pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri Tablo 22'de belirtilmiştir.

Tablo 22. Fibrozis evresi ≥F4 (ileri fibrozis) öngörülmesi için non-invaziv fibrozis belirteçlerinin atama tablosu ve öngörü değerleri

≥F4	**GN**	**YN**	**YP**	**GP**	**PPV%**	**NPV%**
APRI	-	-	-	-	-	-
FİB4	-	-	-	-	-	-
AAR	-	-	-	-	-	-
AP	98	1	94	8	7,8	99,0
GUCİ	-	-	-	-	-	-
KINGSKOR	146	2	46	7	13,2	98,6

Tablo 22incelendiğinde, ≥F4 olma durumunu predikte etmede anlamlı bulunan değerlere ilişkin PPV değerlerinin düşük ve NPV değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir. Yani, belirlenen cut-off değerinin altında non-invaziv değerlere sahip hastaların büyük çoğunluğunda anlamlı fibrozis tespit edilmemiştir.Burada, en yüksek PPV değerine sahip indeksin KINGSKOR olduğu, bu indeks için belirlenen cut-off değeri üstünde olan durumun fibrozis değeri ≥F4 olma durumunu doğru tahmin etme yüzdesinin %13,2 olduğu ve düşük olduğu görülmektedir.GUCİ değeri için belirlenen cut-off değeri altında kalanların gerçek durumunun negatif olma yüzdesi ise %98,6'dır.Benzer şekilde, AP indeksi çalışma kapsamında hesaplanan cut-off değerinden düşük olan hastaların fibrozis evresinin ≥F4 olma yüzdesi %99,0'dır.Şekil 3'de KHB hastalarında ≥F4 (ilerifibrozis) saptanmasında non-invazif belirteçlerinin ROC eğrileri yer almaktadır.



Şekil 3. KHB hastalarında ≥F4 (ileri fibrozis) saptanmasında non-invazif belirteçlerinin ROC eğrileri

HAI ≥6 için ROC analizi

HAI değeri ≥6 öngörülmesi için non-invaziv belirteçlerinin tanısal ölçümleri ROC analizi ile elde edilmiştir.Analiz sonucu elde edilen eğrinin altında kalan alan, buna ilişkin güven aralığı (GA) ve p değeri, hesaplanan cut-off değeri ile bu değere ait sensitivite, spesifite ve Youden indeksi değerleri tablo 23'de sunuldu.

Tablo 23. HAI ≥6 öngörülmesi için non-invazivfibrozis belirteçlere ilişkin ROC analizi sonuçları

	AUC (%95 GA)	p	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Youden indeksi
APRI	,668 (,595-,741)	,000*	,441	43,1	90,1	0,332
FİB4	,545 (,462-,627)	,462	-	-	-	-
AAR	,689 (,616-,763)	,000*	,756	90,1	41,5	0,317
AP	,453 (,370-,536)	,270	-	-	-	-
GUCİ	,680 (,608-,752)	,000*	,353	56,9	78,9	0,358
KINGSKOR	,665 (,592-,738)	,000*	6,00	46,2	85,9	0,321

- Tahmin için cut-off değeri sağlanamadı
*p<0,05

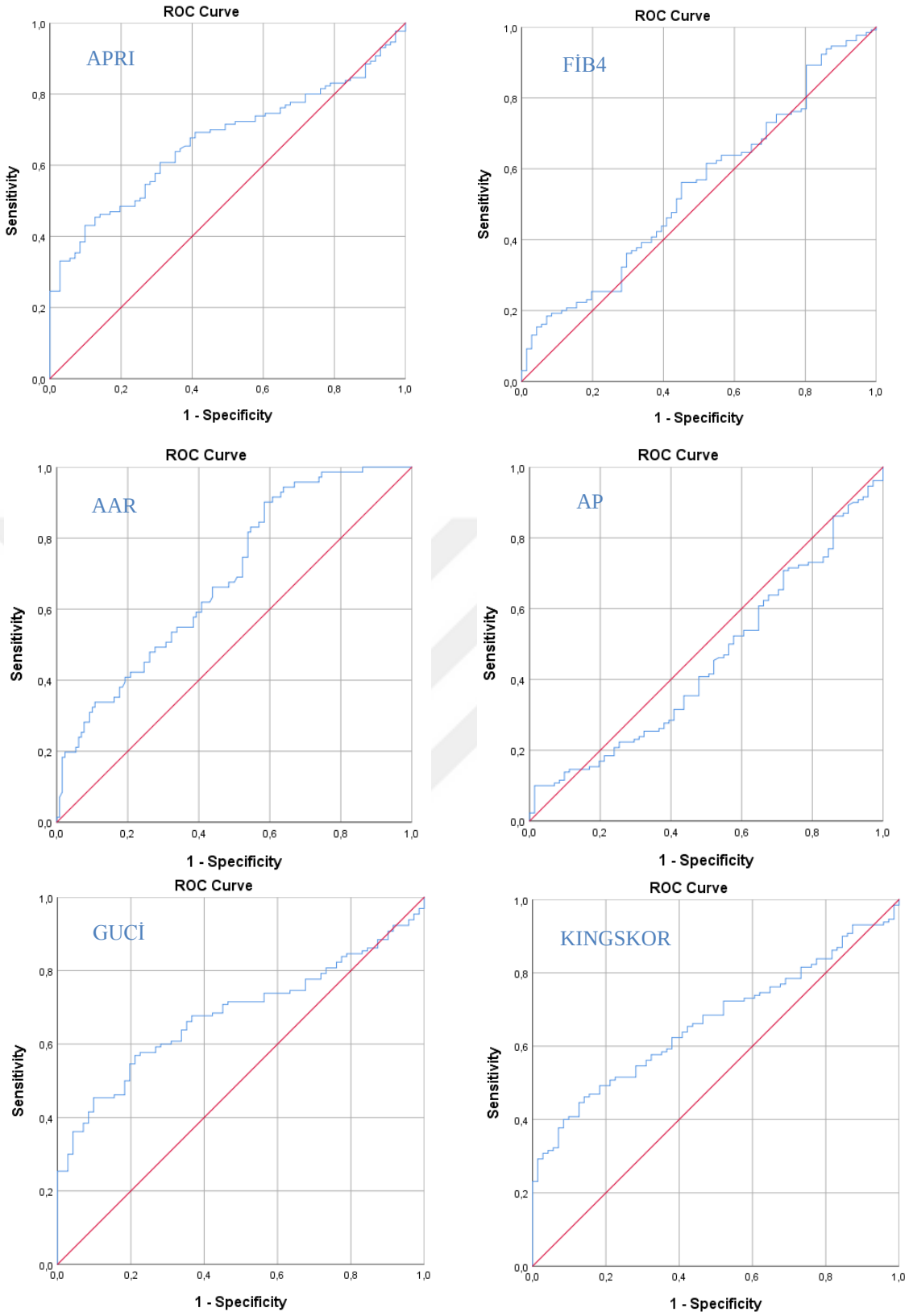
Non-invaziv belirteçlerin fibrozis evresine göre tanısal duyarlılığı araştırıldığında HAI≥6durumu için anlamlı predikte değerine sahip olan indekslerin APRI, AAR, GUCİ ve KINGSKOR olduğu görüldü. HAI≥6 tahmini için en yüksek yordama gücüne sahip olan GUCİ (AUC=,680; p=,000; GA=,608-,752) içincut-off değeri 0,353 (sensitivite=%56,9 ve spesifite=%78,9) olarak belirlendi. FİB4ve AP indekslerinin HAI≥6 düzeyinipredikte etmekte yetersiz kaldığı görüldü (p>0,05). AAR indeksi fibrozis ile negatif ilişkili olması sebebiyle HAI'deki artış, AAR değerindeki azalma ile ilişkilendirilmiştir.Yani, AAR için elde edilen cut-off değerinin (0,756) altında değer alan hastaların HAI≥6 düzeyinde yer alma durumu %90,1'dir.

HAI≥6 öngörülmesi için non-invazivfibrozis belirteçlerinin belirlenen cut-off değerlerine göre oluşturulan gruplar için atama tablosu değerleri ve bunlardan hesaplanan istatistik değerleri olan pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri Tablo 24'de belirtilmiştir.

Tablo 24. HAI ≥6 öngörülmesi için noninvazivfibrozis belirteçlerinin atama tablosu ve öngörü değerleri.

HAI≥6	**GN**	**YN**	**YP**	**GP**	**PPV%**	**NPV%**
APRI	64	74	7	56	88,9	46,4
FİB4	-	-	-	-	-	-
AAR	64	76	7	54	88,5	45,7
AP	-	-	-	-	-	-
GUCİ	56	56	15	74	83,1	50,0
KINGSKOR	61	70	10	60	85,7	46,6

Tablo 24incelendiğinde, HAI≥6 olma durumunu predikte etmede anlamlı bulunan değerlere ilişkin PPV değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir.Yani, belirlenen cut-off değerinin üstündenon-invaziv değerlere sahip hastaların büyük çoğunluğunda HAI≥6 olduğu tespit edilmiştir.Burada, en yüksek PPV değerine sahip indeksin APRI olduğu, bu indeks için belirlenen cut-off değeri üstünde olan durumun HAI≥6 olma durumunu doğru tahmin etme yüzdesinin %88,9 olduğugörülmektedir. AAR değeri için belirlenen cut-off değeri altında kalanların gerçek durumunun HAI≥6 olma yüzdesi ise %88,5'tir.Şekil 4'de KHB hastalarında HAI≥6 saptanmasında noninvazif belirteçlerinin ROC eğrileri yer almaktadır.



Şekil 4. KHB hastalarında HAI≥6 saptanmasında non-invazif belirteçlerinin ROC eğrileri

5. TARTIŞMA

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, görülme sıklığı, bulaştırıcılığı, kronikleşmesi,siroz ve hepatoselüler karsinom gelişmesine neden olabilmesi nedeniyle küresel birhalk sağlığı sorunudur. KHB tanısı almış bireylerde karaciğer fibrozis derecesinibelirlemek tedavi yaklaşımı için temel basamaktır.Karaciğer biyopsisi karaciğerhastalıklarının tanısı, evrelendirilmesi, prognozunun tahmin edilmesi ve hastaların tedavikararlarının verilmesinde günümüzdeki altın standart testtir (5).Ancak bu yöntemininvazif oluşu,hastane yatışı gerektirmesi,işlem sonrası komplikasyon riskininbulunması, sık tekrarlanamama gibi sorunları mevcuttur. Karaciğer biyopsisi tüm karaciğerin sadece 1/50 000'iniörneklediğinden tüm karaciğer temsili olamayabilmekte, % 20-30'a varan örneklemhataları yapılabimektedir(6).Bu nedenlerden dolayı son yıllarda karaciğer biyopsisininyerine geçebilecek, karaciğer fibrozisini gösteren, evreleme yapabilen non-invaziv, kolay,ucuz, tekrarlanabilir yöntemler araştırılmıştır.Bu çalışmamızda hastanemizde Ocak2014-Aralık 2019 tarihleri arasında yapılmış olan KHB hastaların biyopsi sonuçlarındaki ISHAK skorları ile APRI, FIB - 4,AP,AAR,GUCİ,KİNG SKOR indekslerini ve buindeksleri birbirleri ile karşılaştırdık.

Çalışmamıza dahil edilen kadın hastaların %9,4'ünde, erkek hastaların %14,7'sindeanlamlı fibrozis tespit edilmiş olup cinsiyete göre anlamlı farkılık saptanmamıştır.Yaş,anlamlı fibrozis grubunda istatiksel olarak anlamlı bulunmadı, bu sonuç literatürdebildirilen sonuçlarla uyumlu görülmedi(45,67).Daha önce yapılan çalışmalardan farklısonuç cıkmasının sebebini az sayıda anlamlı fibrozis hastamız olması ile açıklayabiliriz. Çalışmamızdaki F2 ve üstü ile fibrozis değeri ikinin altında olan gruplar arasında yaş vecinsiyet arasında fark bulunamadı.

Fibrozis derecesi 2'nin altında olgu sayısı 118 (%58.7), 2 ve üstünde olgu sayısı 83(%41.3) idi. Fibrozis derecesi 3'ün altında olgu sayısı 176(%87.6), 3 ve üstünde olgusayısı 25 (%12.4) idi.Ilımlı fibrozis (≥F2) ve anlamlı fibrozisin (≥F3) tespitinde sırası ile%41.3, %87.6 hastaya yapılan biyopsilerin invazif olmayan testler yardımı ile fibrozisin öngörülerek azaltılabileceği düşünüldü.

KBH ve kronik karaciğer hastalıklarında yaşla birlikte hepatik fibrozisin artışınaparalel olarak anlamlı hepatik nekroinflamasyonu (HAİ derecesi ≥6) olan

olguların yaşlarıile HAİ derecesi<6 olan olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkgörülmedi.Cinsiyete göre ise erkeklerde HAİ derecesi ≥6 olma yüzdesinin istatistikselanlamlı olarak kadınlardan daha yüksek olduğu görüldü.

Fibrozis evresine göre laboratuvar sonuçlarını incelediğimizde anlamlı hepatikfibrozisi olan grupta AST, AST, GGT derecesinin istatistiksel anlamlı olarak dahayüksek olduğu görüldü.Aynı değerlendirmede PLT değerinin ise istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü. INR, ALP ve Albumin değerleri arasında anlamlı farklılıkbulunamadı.Trombosit sayısındaki azalmanın hastalığın ilerlemesi ile gelişensplenomegaliye bağlı sekestrasyon, trombositlerin yıkımının artması ve hepatositlertarafından azalmış trombopoetin üretimi ve dolayısıyla trombosit üretimininin azalmasıile ilişkili olabileceği düşünüldü(68).INR ve Albumin değerleri arasında farklılıkgörülememe sebebinin anlamlı fibrozis grubumuzdaki hasta sayısının az ve F5 ve üstühasta sayımızın çok az olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda anlamlı fibrozis saptanan hastalarda HBeAg'nin negatif ve AntiHBe'nin pozitif olma sıklığının yüksek olduğu görüldü. Bu tablonun enfeksiyonunkaraciğerde nekroinflamasyon ve fibrozisin saptanır olduğu HBeAg negatif kronik hepatitB ile de uyumlu olduğu görüldü.Ayrıca anlamlı fibrozis olan grup ile olmayan gruparasında HBeAg pozitif/negatif olma durumu açısından anlamlı farklılık görülmedi.

Noninvaziv biyomarkerlar ile karaciğer fibrozis evresi arasındaki korelasyonanalizinde APRI, GUCİ ve King skor değerleri arasındaki ilişkinin anlamlı ve pozitifyönde olduğu gösterilmekle birlikte, hesaplanan korelasyon düzeyi düşük olarak saptanmıştır.Fibrozis evresi ile FİB4, AAR ve AP indeksleri arasındaki ilişkinin iseanlamsız olduğu saptandı (p>0,05). En yüksek korelasyonun King skor ile olduğugörüldü (r=,199).

Noninvaziv biyomarkerlar ile HAI skorları arasındaki korelasyon analizindeAPRI, AAR, GUCİ ve King'sscore değerleri arasındaki ilişkinin anlamlı olduğugörülmektedir.Anlamlı bulunan bu korelasyon düzeyleri düşük olarak saptandı.APRI,GUCİ ve Kingskorile HAI arasındaki korelasyon pozitif yönde iken AAR ve HAIarasındaki korelasyonun negatif yönde olduğu saptandı.HAI değerleri

ile ile FİB4 ve APindeksleri arasındaki ilişkinin ise anlamsız olduğu saptandı (p>0,05).En yüksekkorelasyonun ise HAI ile GUCİ arasında olduğu görüldü (r=,319).

Çalışmamızdaliteratürde yayınlanmış,birbirine üstünlüklerini araştırdığımızindekslerde fibrozis (≥2) için en yüksek ROC eğrisi altında kalan alana sahip olanınKing's skoru (AUC=0,613) olduğu görüldü ve ayrıca AAR ve AP indekslerinin ≥F2'yipredikte etmekte yetersiz kaldığı görüldü (p>0,05). ≥F3 grubunda en iyi tanı testininGUCİ (AUC=,666) olduğu görüldü.FİB4 ve AP indekslerinin ≥F3'üpredikte etmekteyetersiz kaldığı görüldü (p>0,05).Noninvaziv belirteçlerin fibrozis evresine göre tanısalduyarlılığı araştırıldığında ≥F4 grubunda anlamlı predikte değerine sahip olan indekslerinAP (AUC=0,709) ve KINGSKOR (AUC=0,711) olduğu görüldü.APRI, FİB4, AAR veGUCİ indekslerinin ≥F4'ü predikte etmekte yetersiz kaldığı görüldü (p>0,05).HAİ (≥6)için çalışmamızdaki indekslerden en yüksek ROC eğrisi altında kalan alana sahipolanların AUROC değerlerini isesırasıyla; GUCI index:0.680, AAR:689 APRI:668 KINGSKOR:665 olarak bulduk ve FİB4 ve AP indekslerinin HAI≥6 düzeyinipredikteetmekteyetersiz kaldığı gördük (p>0,05).

İlk olarak 2006 yılında Sterling ve arkadaşları tarafından HCV-HIV koenfektehastalarda araştırılarak geliştirilen, ayrıca DSÖ KHB rehberlerinde de önerilen FIB-4 indeksin fibrozis evre ≥4'ü tahmin etmede AUROC'u 0.765 bulunmuştur (8,59). Bu çalışmamızda anlamlı hepatik fibrozisi göstermede AUROC değerini 0.537, ve≥F4 için AUROC:0,671 olarak bulmuş olup, aynı zamanda anlamlı hepatik nekroinflamasyonu göstermede de AUROC:0.545 olarakgörülmüş ve literatürden daha düşük bir AUROC değeri ile karşılaşmış olduk.Bu durumu çalışmamızda anlamlı fibrozis kabul edilen hasta sayımızın az sayıda olması ile ve Sterling ve arkadaşlarının HCV-HIV koenfekte hasta grubu ile bizim KHB hasta grubu ile çalışmamızla ilgili olabileceğini düşündük. 2017 yılında 2520 KHB hastalarında yapılan çalışmada anlamlıhepatik fibrozisi saptamada FIB-4 indeks'in AUROC'u 0.68 olarak hesaplanmış olup çalışamamızla farklı sonuç olmasını vaka sayımızın daha fazla olması durumunda benzer AUROC değerlerinin görülebileceği düşünülmüştür(69).

Timothy J.S. Cross ve ark. tarafından 2009 yılında 923 KHC hastasında yaptıkları çalışmada King skorunun fibrozis ≥3'ü öngörmede AUROC değeri 0.79

olarak bulunmuştur (62).Bizim çalışmamızda King skoru'nun anlamlı fibrozis evresini tahmin etmede AUROC'unu 0.641 bularak, fibrozis tahmininde anlamlı olan non-invaziv belirteçlerin arasında olduğunu gördük. Anlamlı hepatik nekroinflamasyonu göstermede ise AUROC'unu0.665 olarak bulduk.Çalışmamızda fibrozis evre ≥3 için AUROC değerinin düşük bulunmasının, araştırmanın KHB hastalarında ve daha az sayıda hastada yapılmasından kaynaklanmış olabileceğini düşündük.

APRI ile ilgili ilk çalışma 2003 yılında Wai CT ve arkadaşları tarafından 192 hepatit C tanılı hasta ile yapılmış, fibrozisi ve sirozu predikte etmek için kullanılmış ve anlamlı fibrozisi predikte etmekte PPV %51 olarak bulunmuştur(56).Bizim çalışmamızda ise anlamlı fibrozisi predikte etmekte PPV %20,7 olarak görülmüştür.Çalışmamızdakianlamlı fibrozisi bulunan hasta sayımızın azlığı ve literatürdeki çalışmanın C hepatitli hastalar üzerinde yapılmasının aradaki farkı açıklayabileceğini düşünüyoruz. Korkmaz P ve arkadaşlarının 2520 KHB hastasında yapmış oldukları çalışmada AUROC 0,688 olarak hesaplanmış bizim çalışmamızda AUROC 0,654 ile benzer sonuçlanmıştır.

1997 yılında T. Poynard ve ark. tarafından HCV tanısı olan 500 hasta üzerinde yapılan çalışmada histolojik lezyonların varlığını öngörmek için AP indeks geliştirilmiştir. AP indeks hesaplamasında kullanılan değişkenlerden her ikisi de (yaş, platelet) hastalığın ilerleyişini yansıtan önemli faktörler arasında bulunmaktadır. T. Poynard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AP indeksin Metavir skorlamasına göre anlamlı fibrozis tahmininde AUROC değeri 0.786 olarak bulunmuştur(66).Çalışmamızda ISHAK skorlama sistemine göre anlamlı fibrozis için AUROC değeri 0,544 olarak ölçüldü ve AP indeksin ≥F3'üpredikte etmekte yetersiz kaldığı görüldü (p>0,05). Bu durumun çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun anlamlı fibrozis evresinde olmaması ile ilişkisinin olabileceği düşünüldü.

GUCI "Göteborg University Cirrhosis Index": İslam S ve arkadaşlarının 2005 yılında 179 HCV hastası ile yaptıkları çalışma sonucunda GUCI skorunun APRI skoruna kıyasla siroz ve köprüleşme fibrozu tahmini için duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV ve ROC eğrisinin altındaki alan için biraz daha üstün olduğunu kanıtlamıştır(64).Bizim çalışmamızda ≥F3 grubunda en iyi tanı testinin GUCİ (AUC=0,666) olduğu ve bu konuda APRI, FIB4, KİNG SKOR,AAR, AP

skorlama sistemlerinden daha doğru tanı gücü olduğu görüldü.Non-invaziv belirteçlerin nekroinflamasyon evresine göre tanısal duyarlılığı araştırıldığında HAI≥6 tahmini için en yüksek yordama gücüne sahip olan indeksin GUCİ (AUC=0,680) olduğu görüldü.

Yapmış olduğumuz çalışmada Non-invaziv belirteçlerin fibrozis evresine göre tanısal duyarlılığı araştırıldığında ≥F2 ılımlı fibrozis tanılamasında anlamlı olan non-invaziv belirteçlerin APRI, FİB4, GUCİ ve KINGSKOR olduğu ve ≥F2 grubunda en iyi tanı testinin King's skoru olduğu görülmüştür.Anlamlı fibrozis tanısında anlamlı olan non-invaziv belirteçlerin APRI, AAR, GUCİ ve KINGSKOR olduğu görüldü. ≥F3 grubunda en iyi tanı testinin GUCİ olduğu görüldü.Histoljik Aktivite İndeksi açısından incelendiğinde HAI≥6 durumu için anlamlı predikte değerine sahip olan indekslerin APRI, AAR, GUCİ ve KINGSKOR olduğu görüldü. HAI≥6 tahmini için GUCİ'nin enyüksek yordama gücüne sahip olduğu görüldü.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hepatik fibrozisve/veya nekroinflamasyon tespitinde literatürdearaştırılmış olan altı farklı invazif olmayan model ile 201 KHB'li hastayıinceledik. İncelemiş olduğumuz modellerin bazıları KHC hastaları için geliştirilmiş olsada B hepatitli hastaların fibrozis ve/veya nekroinflamasyonu tespitindekullanılabileceğinigördük.Çalışmamızda incelemiş olduğumuz biyopsilerden önemli bir kısmının fibrozis iki ve altında raporlanmış olduğunu gözlemledik ve invazif olmayan metodların geliştirilmesi ile gereksiz biyopsi işleminin sayısının azaltılabileceğini düşündük.Dünya Sağlık Örgütününde önerdiği gibi özellikle kaynak sınırlı ortamlarda KHB hastalarında karaciğer biyopsisine duyulan ihtiyaç non-invazif testler ile azaltılabilir.İnvaziv olmayan testlerin önemli bir avantajı, fibrozis gelişiminde tekrarlanan seri ölçümlere izin vermeleri ve bu hastalığın kliniği ve uzun vadeli prognozunu öngörmede faydalı olmalarıdır.

Karaciğer biyopsisine alternatif olarak araştılan, geliştirilmeye çalışılan invazif Olmayanyöntemlerle ilgili yapaılan çalışmalar son yıllarda hızlanmış olsada yeterli düzeyde doğruluk payına ulaşılamamıştır.Gerek geliştirilen yöntemlerin geniş hasta kitlelerinde uygulanmaması,kan tetkiklerinin biyopsi ile aynı gün alınmaması, değerlendirilmede aynı fibrozis skorlama sisteminin kullanılmaması ve hasta populasyonun ve dolayısı ile virüs genotipinin farklı olması sebebi ile standardize edilememiştir.Özellikle kısıtlı kaynak ulaşımı olan bölgelerde invazif olmayan fibrozis belirteçleri kullanılabilir. Çalışmamızın sonuçlarından yola çıkarak fibrozis tahmininde GUCİ ve King skor bakılmasını önermekteyiz.Nekroinflamsyon tahmininde ise GUCİ skorlama sistemini önerebiliriz. Birden fazla belirtecin kullanılması ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi fibrozis değerlendirmesinde daha doğru sonuçların elde edilmesinde faydalı olabilir.Ancak unutulmamalıdır ki; günümüzde karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilecek mükemmel bir biyokimyasal serum belirteci henüz bulunamamışve standardize edilememiştir.Karaciğer histolojisini değerlendirmek için invaziv olmayan testlerin kullanılması, karaciğer biyopsisine olan ihtiyacı önemli ölçüde azaltabilir, ancak tamamen değiştiremez.Hastaların takibinde invazif olmayan yöntemlerle, karaciğer biyopsisinin birlikte kullanılması ve hastaların

tedavilerininbu belirteçler, biyopsi sonuçları ve klinikleri ile değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1) World Health Organization GLOBAL HEPATITIS REPORT, APRİL 2017

2) EASL international consensus conference on Hepatitis B, The EASL jury. J Hepatol 2009; 50: 227-42.

3) WHO, work conducted by the London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM). See Annex 2.

4) Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infectionsand risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect 2015;21:1020-1026.

5) Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 249-59.

6) Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2004;20(3):249-259.

7) European Association for the Study of the Liver, EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis, Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j 237–264.

8) Organization WH. Guidelines for the Prevention Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection: Mar-15: World Health Organization; 2015.

9) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology, 2012; 30: 1-19.

10) WHO.HepatitisB.Factsheet204.2015.www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en

11) Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095-128.

12) Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity.Vaccine. 2012 Mar;30(12):2212-9. Epub 2012 Jan 24.

13) Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015 Oct;386(10003):1546-55. Epub 2015 Jul 28.

14) Zhang Q, Qi W, Wang X, Zhang Y, Xu Y, Qin S, Zhao P, Guo H, Jiao J, Zhou C, Ji S, Wang J Epidemiology of Hepatitis B and Hepatitis C Infections and Benefits of Programs

for Hepatitis Prevention in Northeastern China: A Cross-Sectional Study. Clin Infect Dis. 2016 Feb;62(3):305-12. Epub 2015 Oct 3.

15) Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence inTurkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. BMC Infect Dis 2011;11:337.

16) Tosun S. Viral hepatitlerin ulkemizdeki değişen epidemiyolojisi.*Ankem Derg.* 2013; 27 (Suppl. 2): 128-134.

17) Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carsinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 77-82.

18) Urbanus AT, Van Houdt R, Van de Laar TJ, Coutinho RA. Viral hepatitis among men who have sex with men, epidemiology and public health consequences. Euro Surveill. 2009;14(47). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941800. Accessed October 18, 2016.

19) Güçlü E. ve ark. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. Konuralp Tıp Dergisi 2012; 4(2): 54-58.

20) Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyololjisi. 3.Baskı, Cilt 2, s 1882-1904, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.

21) Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP, Hepatitis B virüs infection: epidemiology and vaccination. Epidemiologic reviews 2006; 28: 112-25.

22) Barut HŞ, et al. Mikrobiyol Bul 2011; 45(2): 359-65.

23) Özacar T. Hepatit B virusu. Topçu AW, Söyletir D. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3. baskı, İstanbul 2008;1882-1904.

24) Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virüs biology. Microbiol Mol Bio Rev 2004; 64(1): 51-68.

25) Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B Virusunun (HBV) Moleküler Virolojisi. İçinde, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Yazarlar). Viral Hepatit 2007,Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul. 2007; 96-107.

26) Wasley A, Grytdal S, Gallagher K, Centers for Disease Controland Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis-UnitedStates, 2006. *MMWR Surveill Summ.* 2008; 57(2): 1-24.

27) Leblebicioglu H, Eroglu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: Epidemiology and genotype distribution. Clin Microbiol Infect. 2004; 10: 537-41.

28) Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pasific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-61.

29) Altındiş M, Yoldaş O. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve molekuler testler. *In:* Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013.* Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 161-80.

30) Yamazhan T. HBV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi. In: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, editors. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel. İstanbul: Content Ed Net Türkiye; 2015. p. 17-21.

31) Kandemir Ö. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunun Doğal Seyri ve Özel Durumlar. In: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, editors. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel. 2015 ed. İstanbul: Content Ed Net Türkiye; 2015. p. 41-51.

32) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the managementof hepatitis B virus infection .2017 European Association for the Study of the Liver

33) Dranoff JA, Wells RG. Portal fibroblasts: Underappreciated mediators of biliary fibrosis. Hepatology (Baltimore, Md). 2010 Apr;51(4):1438-44. PubMed PMID: 20209607. Pubmed Central PMCID: PMC2850946. Epub 2010/03/09. eng.

34) Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, McCullen M, Northrop M, Pawley S, et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. The Journal of clinical investigation. 1998 Aug 1;102(3):538-49. PubMed PMID: 9691091. Pubmed Central PMCID: PMC508915. Epub 1998/08/06. Eng

35) Campbell MS ,Reddy KR. The evolving role of liver biopsys.Aliment Pharmacol Ther.2004;20:249-59

36) Gilmore IT, Burroghs A, Murry IM, et al. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy. Gut 1995; 36: 437-41.

37) Tobin MC, Gilmore IT. Pluged liver biopsy in patients with impaiered coagulation. Dig Dis Sci 1989;34: 13-5.

38) Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy N Engl J Med 2001; 344(7);495-500.

39) Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001; 344:495.https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=GAST%2F78374&topicKey=GAST%2F3587&search=liver%20biopsy&rank=1~150&source=see_link&sp=0

40) Poynard T, Munteanu M, Bismut FI, Charlotte F, Thabut D, Calvez SL et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. Clin Chemistry 2004; 50: 1344–55.

41) Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assesing histological activity in asemptomatic chronic active hepatitis. Hepatology. 1981; 1: 431-5

42) Mohamadnejad M, Tavangar SM, Sotoudeh M, Kosari F, Khosravi M, Geramizadeh B et al. Histopathological Study of Chronic Hepatitis B: A Comparative Study of Ishak and METAVIR Scoring Systems., Int J Organ Transplant Med. 2010;1(4):171-6

43) Ishak KG, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22: 696-699.

44) Elizabeth MB. Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. Hepatology 2000;31: 1.

45) Organization WH. Guidelines for the Prevention Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection: Mar-15: World Health Organization; 2015.

46) Yılmaz G. Kronik Hepatit Tanısında İnvaziv ve İnvaziv Olmayan Testlerin Karşılaştırılması. In: Tabak F, Tosun S, editors. Viral Hepatit 2013. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.; 2013. p. 201-13.

47) Zeremski M, Talal AH. Non-invasive markers of hepatic fibrosis: Are they ready for prime time in the management of HIV/HCV co-infected patients? J Hepatol 2005; 43: 2–5.

48) Gao Y, Zheng J, Liang P, Tong M, Wang J, Wu C, et al. Liver fibrosis with two-dimensional US shear-wave elastography in participants with chronic hepatitis B: a prospective multicenter study. Radiology. 2018;289(2):407-15.

49) Maklad S, Esmat G, Hassan E, Attalah M, Zeid AA. Liver Biopsy and FibroScan to Detect Early Histopathological Changes in Chronic HBV Patients Not Candidate for Treatment. Gastroenterology research. 2014;7(2):56.

50) Yılmaz G. Kronik hapatit tanısında invaziv ve invaziv olmayan testlerin karşılaştırılması. Edt; Tabak F, Tosun S, Viral Hepatit 2013 kitabı, İstanbul Medikal Yay. Bilimsel Eserler dizisi 2013; 201-213.

51) Huwart L, van Beers BE. MR elastography. Gastroenterologie clinique et biologique. 2008;32(6 Suppl 1):68-72.

52) Baranova A, La P, Birerdinc A and Younossi ZM. Non-Invasive markers for hepatic fibrosis. BMC Gastroenterology 2011; 11: 91.

53) Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of Fibro Test diagnostic value in chronic liver disease. 85 BMC Gastroenterol 2007; 7: 40.

54) Grigorescu M. Noninvasive Biochemical Markers of Liver Fibrosis. J Gastrointestin Liver Dis 2006; 15(2): 149 59.

55) Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology insight: Non-invasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008; 5: 95–106.

56) Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38(2):518-26.

57) Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatology. 2011;53(3):726-36.

58) Li Y, Chen Y, Zhao Y. The diagnostic value of the FIB-4 index for staging hepatitis B-related fibrosis: a meta-analysis. PloS one. 2014;9(8):e105728.

59) Richard K. Sterling EL, Nathan Clumeck, Ricard Sola, Mendes Cassia Correa, Julio Montaner,, Mark S. Sulkowski FJT, Doug T. Dieterich, David L. Thomas, Diethelm Messinger,, Nelson M. Development of a Simple Noninvasive Index to Predict Significant Fibrosis in Patients With HIV/HCV Coinfection. HEPATOLOGY. 2006;43:1317-25.

60) Ben Ayed H, Koubaa M, Yaich S, Rekik K, Ben Jemaa T, Maaloul I et al. A new combined predicting model using a non-invasive score for the assessment of liver fibrosis in patients presenting with chronic hepatitis B virus infection, Med Mal Infect. 2019 Mar 11. pii: S0399-077X(18)30037-4.

61) Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis relationship to cirrhosis. Gastroenterology. 1988;95(3):734-9.

62) Cross TJ, Rizzi P, Berry PA, Bruce M, Portmann B, Harrison PM. King's Score: an accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. European journal of gastroenterology & hepatology. 2009;21(7):730-8.

63) Cross TJS, Calvaruso V, Maimone S, Carey I, Chang TP, Pleguezuelo M, et al. Prospective comparison of Fibroscan, King score and liver biopsy for the assessment of cirrhosis in chronic hepatitis C infection. Journal of Viral Hepatitis 2010; 17: 546–54.

64) Islam S,Antonsson L,Westin J,Lagging Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers Scand J Gastroenterol 2005 JUL;40(7)

65) Kandemir O, Polat G, Saraçoğlu G, Taşdelen B. The predictive role of AST level, prothrombin time, and platelet count in the detection of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Turk J Med Sci 2009; 39 (6): 857-62.

66) Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. Journal of viral hepatitis. 1997;4(3):199-208.

67) Zhang Z, Wang G, Kang K, Wu G, Wang P. The diagnostic accuracy and clinical utility of three noninvasive models for predicting liver fibrosis in patients with HBV infection. PLoS One. 2016;11(4):e0152757.

68) Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Cesaro G, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. British journal of haematology. 2001;113(3):590-5.

69) Korkmaz P, Demirturk N, Batırel A, Yardimci AC, Cagir U, Nemli SA et al, Noninvasive Models to Predict Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Study from Turkey, Hepat Mon. 2017 December; 17(12):e60266